



# Untersuchungen zum Vitamin-B<sub>6</sub>-Stoffwechsel bei Gesunden und Patienten mit Nierenerkrankungen

Von

Andrea Göbert

Geboren am 24. 03. 1975 in Jena

Dem Rat der Biologisch-Pharmazeutischen Fakultät  
der Friedrich-Schiller-Universität Jena  
zur Erlangung des akademischen Grades

doctor rerum naturalium (Dr. rer. nat.)

vorgelegte Dissertation

Gutachter:

Prof. R. Bitsch, Jena

Prof. G. Stein, Jena

Prof. H. Heseke, Paderborn

Tag der mündlichen Prüfung: 22. 12. 2004

Tag der öffentlichen Verteidigung am: 8. 02 2005

## **Inhaltsverzeichnis**

<b>INHALTSVERZEICHNIS</b>	<b>1</b>
<b>ABBILDUNGSVERZEICHNIS</b>	<b>3</b>
<b>TABELLENVERZEICHNIS</b>	<b>5</b>
<b>ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS</b>	<b>7</b>
<b>1. EINLEITUNG</b>	<b>8</b>
<b>2. KENNTNISSTAND</b>	<b>10</b>
2.1 Vitamin B <sub>6</sub>	10
2.2 Nierenerkrankungen	19
2.3 Nierenerkrankungen und Homocystein	20
<b>3. MATERIAL UND METHODEN</b>	<b>25</b>
3.1 Material	25
3.2 Probenaufarbeitung	25
3.3 Analytische Methode	26
3.4 Probanden	30
3.5 Auswertung	34
<b>4. ERGEBNISSE</b>	<b>35</b>
4.1 Nüchternkonzentrationen der Vitamin B <sub>6</sub> -Vitamere in Plasma und Erythrozyten von gesunden Probanden, Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz, Dialysepatienten und Nierentransplantierten	35
4.1.1 Normalkollektiv	35
4.1.2 Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz	39
4.1.3 Dialysepatienten	43
4.1.4 Nierentransplantierte	47
4.1.5 Vergleich der Gruppen untereinander	51

	2
4.2 Kinetik von Pyridoxin bei Dialysepatienten	54
4.3 Veränderungen des Vitamerspektrums durch Dialyse	64
<b>5. DISKUSSION</b>	<b>66</b>
5.1 Nüchternkonzentrationen der Vitamin-B <sub>6</sub> -Vitamere in Plasma und Erythrozyten	70
5.1.1 Normalkollektiv	70
5.1.2 Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz	75
5.1.3 Dialysepatienten	78
5.1.4 Nierentransplantierte	84
5.1.5 Vergleich der Gruppen	86
5.2. Kinetik von Pyridoxin bei Dialysepatienten	90
5.3 Veränderung des Vitamerspektrums durch Dialyse	93
<b>6. ABSCHUSSBETRACHTUNGEN</b>	<b>94</b>
<b>7. ZUSAMMENFASSUNG</b>	<b>96</b>
<b>8. LITERATUR</b>	<b>99</b>
<b>9. ANHANG</b>	<b>111</b>
<b>DANKSAGUNG</b>	<b>124</b>
<b>EHRENWÖRTLICHE ERKLÄRUNG</b>	<b>125</b>
<b><i>CURRICULUM VITAE</i></b>	<b>126</b>

## Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Übersicht über die Stoffwechselwege von Homocystein .....	22
Abbildung 2: HPLC-Methodik der Vitamin-B <sub>6</sub> -Analytik.....	26
Abbildung 3: Regressionsgerade der B <sub>6</sub> -Vitamere .....	28
Abbildung 4: Chromatogramm eines wässrigen Vitamin B <sub>6</sub> -Standards .....	28
Abbildung 5: Chromatogramm einer Plasmaprobe einer Normalperson .....	29
Abbildung 6: Chromatogramm einer Plasmaprobe eines Dialysepatienten .....	29
Abbildung 7: Verteilung der Plasmakonzentrationen von PLP, PL, PA und Vitamin B <sub>6</sub> beim Normalkollektiv in nmol/l .....	36
Abbildung 8: Verteilung der Erythrozytenkonzentrationen von PMP, PLP, PL und Vitamin B <sub>6</sub> beim Normalkollektiv in nmol/l .....	37
Abbildung 9: Darstellung der Zusammenhänge zwischen dem Alter und den Plasmavitameren des Normalkollektivs sowie zwischen Plasma- und Erythrozyten-PL in nmol/l .....	38
Abbildung 10: Verteilung der Plasmakonzentrationen von PLP, PL, PA und Vitamin B <sub>6</sub> bei den Niereninsuffizienten in nmol/l .....	40
Abbildung 11: Verteilung der Erythrozytenkonzentrationen von PMP, PLP, PL, PA und Vitamin B <sub>6</sub> bei den Niereninsuffizienten in nmol/l .....	41
Abbildung 12: Zusammenhänge zwischen Plasma-Kreatinin und B <sub>6</sub> -Vitaminen bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz in nmol/l.....	42
Abbildung 13: Verteilung der Plasmakonzentrationen von PLP, PL, PA und Vitamin B <sub>6</sub> bei den Dialysepatienten in nmol/l .....	44
Abbildung 14: Verteilung der Erythrozytenkonzentrationen von PMP, PLP, PL, PA und Vitamin B <sub>6</sub> bei den Dialysepatienten in nmol/l .....	45
Abbildung 15: Zusammenhänge zwischen Plasma-Kreatinin und B <sub>6</sub> -Vitaminen bei Dialysepatienten in nmol/l.....	46
Abbildung 16: Verteilung der Plasmakonzentrationen von PLP, PL, PA und Vitamin B <sub>6</sub> bei den Nierentransplantierten in nmol/l .....	48
Abbildung 17: Verteilung der Erythrozytenkonzentrationen von PMP, PLP, PL, PA und Vitamin B <sub>6</sub> bei den Nierentransplantierten in nmol/l.....	50
Abbildung 18: Plasmakonzentrationen der B <sub>6</sub> -Vitamere in nmol/l in den einzelnen Gruppen .....	51

Abbildung 19: Erythrozytenkonzentrationen der B <sub>6</sub> -Vitamere in nmol/l in den einzelnen Gruppen .....	52
Abbildung 20: Verhältnis der vitaminwirksamen Vitamere im Plasma der einzelnen Gruppen .....	53
Abbildung 21: Verhältnis der vitaminwirksamen Vitamere in den Erythrozyten der einzelnen Gruppen .....	53
Abbildung 22: Verlauf von Plasma-PN .....	55
Abbildung 23: Verlauf von Plasma-PLP .....	56
Abbildung 24: Verlauf von Plasma-PL .....	56
Abbildung 25: Verlauf von Plasma-PA.....	57
Abbildung 26: Verlauf von Plasma-Vitamin-B <sub>6</sub> .....	58
Abbildung 27: Verlauf von Vollblut-PN.....	58
Abbildung 28: Verlauf von Vollblut-PMP .....	59
Abbildung 29: Verlauf von Vollblut-PLP .....	60
Abbildung 30: Verlauf von Vollblut-PL .....	60
Abbildung 31: Verlauf von Vollblut-PA.....	61
Abbildung 32: Verlauf von Vollblut-Vitamin-B <sub>6</sub> .....	62
Abbildung 33: Vergleich der Konzentrationsverläufe im Plasma .....	90

## Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Physikalische Eigenschaften der B <sub>6</sub> -Vitamere	10
Tabelle 2: Enzyme mit PLP als Cofaktor	13
Tabelle 3: Verlauf des binären Gradienten während eines Chromatogramms	27
Tabelle 4: Qualitätskriterien der HPLC-Methode zur Analytik der B <sub>6</sub> -Vitamere	27
Tabelle 5: Alter, BMI und Serumkreatininkonzentrationen des Normalkollektivs	30
Tabelle 6: Anthropometrische und Labordaten der Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz	31
Tabelle 7: Anthropometrische und Labordaten der Dialysepatienten	31
Tabelle 8: Anthropometrische und Labordaten der Nierentransplantierten	32
Tabelle 9: Grunddaten der Patienten für die Untersuchung der Kinetik des Vitamin B <sub>6</sub> -Präparates	33
Tabelle 10: Anthropometrische und physiologische Daten der Dialysepatienten	34
Tabelle 11: Konzentrationen der B <sub>6</sub> -Vitamere im Plasma von gesunden Probanden in nmol/l (Median und Wertebereich)	35
Tabelle 12: Konzentrationen der B <sub>6</sub> -Vitamere in Erythrozyten von gesunden Probanden in nmol/l (Median und Wertebereich)	36
Tabelle 13: Konzentrationen der B <sub>6</sub> -Vitamere im Plasma von Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz in nmol/l (Median und Wertebereich)	39
Tabelle 14: Konzentrationen der B <sub>6</sub> -Vitamere in Erythrozyten von Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz in nmol/l (Median und Wertebereich)	40
Tabelle 15: Konzentrationen der B <sub>6</sub> -Vitamere im Plasma der Dialysepatienten in nmol/l (Median und Wertebereich)	43
Tabelle 16: Konzentrationen der B <sub>6</sub> -Vitamere in Erythrozyten der Dialysepatienten in nmol/l (Median und Wertebereich)	44
Tabelle 17: Konzentrationen der B <sub>6</sub> -Vitamere im Plasma der Nierentransplantierten in nmol/l (Median und Wertebereich)	47
Tabelle 18: Konzentrationen der B <sub>6</sub> -Vitamere in Erythrozyten der Nierentransplantierten in nmol/l (Median und Wertebereich)	49
Tabelle 19: Basiswerte der B <sub>6</sub> -Vitamer-Konzentrationen in Plasma und Vollblut (Mittelwert ± Standardabweichung in nmol/l)	54
Tabelle 20: Kinetische Kennzahlen der Vitamin-B <sub>6</sub> -Kinetik	63

Tabelle 21: Veränderungen der Plasmavitamere durch die Dialyse (Median und Wertebereich)	64
Tabelle 22: Veränderungen der Erythrozytenvitamere durch die Dialyse (Median und Wertebereich)	65
Tabelle 23: Literatur- und eigene Angaben über Plasma- und Erythrozytengehalte an Vitamin-B <sub>6</sub> -Vitameren bei gesunden Personen	72
Tabelle 24: Serumkonzentrationen von Homocystein und seiner Metaboliten für das Normalkollektiv (n = 105, nach Busch 2000)	74
Tabelle 25: Literatur- und eigene Angaben zu Vitamin-B <sub>6</sub> -Konzentrationen im Plasma und Erythrozyten von chronisch niereninsuffizienten Patienten	76
Tabelle 26: Literatur- und eigene Angaben zu Vitamin-B <sub>6</sub> -Konzentrationen im Plasma und Erythrozyten bei Dialysepatienten	79
Tabelle 27: Serumkonzentrationen von Homocystein und seinen Metaboliten bei Dialysepatienten	83
Tabelle 28: Literatur- und eigene Angaben zu Vitamin-B <sub>6</sub> -Konzentrationen in Plasma und Erythrocyten von Nierentransplantierten	84
Tabelle 29: Serumkonzentrationen von Homocystein und seiner Metaboliten für Nierentransplantierte	85
Tabelle 30: Gegenüberstellung der Plasmakonzentrationen in den verschiedenen Gruppen in nmol/l (unterschiedliche Buchstaben kennzeichnen signifikante Unterschiede nach dem Mann-Whitney-U-Test)	88
Tabelle 31: Gegenüberstellung der Erythrozytenkonzentrationen in den verschiedenen Gruppen in nmol/l (unterschiedliche Buchstaben kennzeichnen signifikante Unterschiede nach dem Mann-Whitney-U-Test)	89
Tabelle 32: Daten des Normalkollektivs	112
Tabelle 33: Daten der Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz	116
Tabelle 34: Daten der Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz und Dialysetherapie	118
Tabelle 35: Daten der Patienten nach Nierentransplantation	120
Tabelle 36: Konzentrationen der Pyridoxinkinetik in nmol/l	121
Tabelle 37: Plasma-Konzentrationen vor und nach Dialyse in nmol/l	123
Tabelle 38: Erythrocyten-Konzentrationen vor und nach Dialyse in nmol/l	123



### Abkürzungsverzeichnis

AUC	Area under curve
CI	Confidence Intervall
C <sub>max</sub>	Maximalkonzentration
CNI	Chronische Niereninsuffizienz
Dia	Dialysepatienten
EAST	Erythrocytäre Aspartat-Amino-Transferase
ESRD	End Stage Renal Disease
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
HPLC	High Performance Liquid Chromatography
NK	Normalkollektiv
NT	Nierentransplantierte
PA/ 4-PA	4-Pyridoxinsäure
PL	Pyridoxal
PLP	Pyridoxal-5'-Phosphat
PM	Pyridoxamin
PMP	Pyridoxamin-5'-Phosphat
PN	Pyridoxin
t <sub>max</sub>	Zeitpunkt der Erreichung der Maximalkonzentration

## 1. Einleitung

Das Zeitalter der großen Vitaminforschung scheint mit dem letzten Jahrhundert beendet. Alle Vitamine sind identifiziert, die Essentialität bewiesen, Enzyme klassifiziert, Mangelerkrankungen beschrieben, selbst die Empfehlungen für die wünschenswerte Zufuhr für gesunde Personen werden (fast) nur geringfügig verändert. Eine weitere Forschung auf diesem Gebiet scheint veraltet, nicht mehr zeitgemäß. Der Fokus der aktuellen Forschung richtet sich auf andere Schwerpunkte. Aber trotzdem wissen wir noch nicht alles. Es werden neben den „klassischen“ Vitaminwirkungen auch andere modifizierende Wirkungen auf ganz verschiedene Stoffwechselwege entdeckt. Daneben ist der therapeutische Einsatz bei bestimmten chronischen Erkrankungen von Interesse. Durch sich stetig verbessernde medizinische Therapien, ist die Überlebensrate von chronischen Erkrankungen dauerhaft gestiegen. Damit treten auch immer mehr Spätfolgen auf, die zum Teil auch Folgen einer Vitaminunterversorgung sein können. Für die Bemühungen um eine bessere Gesundheitserhaltung ist es wichtig, Besonderheiten des Vitaminstoffwechsels unter besonderen physiologischen oder pathologischen Bedingungen, wie sie beispielsweise eine chronische Erkrankung darstellt, zu kennen.

Chronische Nierenerkrankungen können ein solcher besonderer Fall sein. Seit die Funktion der Niere durch Hämodialyse oder Peritonealdialyse ersetzt werden kann und akut lebensbedrohliche Zustände wie Acidose, Anämie oder schwere Urämie größtenteils verhindert werden, treten auch hier eine Vielzahl z. T. schwerwiegender chronischer Spätfolgen auf, wie z. B. Knochenerkrankungen (renale Osteopathie) oder Herz-Kreislauf-Erkrankungen.

In diesen Fällen kann es durchaus von Nutzen sein, bestimmte Vitamine näher zu betrachten. Einerseits kann durch eine Stoffwechselerkrankung die Resorption vermindert sein, zum anderen können Urämietoxine den Stoffwechsel des Vitamins beeinträchtigen. Andererseits kann aber auch die Ausscheidung vermindert sein, so dass eventuell die Gefahr einer Intoxikation besteht.

Beim Vitamin B<sub>6</sub> wird fast ausschließlich das aktive Vitamer Pyridoxal-5'-Phosphat im Plasma bestimmt, um den Versorgungsstatus anzugeben. In dieser Arbeit wurden darüber hinaus weitere Vitamere in Plasma und Erythrozyten bestimmt, dazu gehört auch das vitamininaktive Abbauprodukt 4-Pyridoxinsäure. Dieser Verbindung scheint

bei einer chronischen Niereninsuffizienz eine besondere Bedeutung zuzukommen, vielleicht ist es ein Urämietoxin.

Bei Nierenfunktionsstörungen können auch andere Stoffwechselprodukte in erhöhten Konzentrationen im Plasma auftreten und negative Gesundheitsauswirkungen haben. Eine dieser Substanzen ist das Homocystein. Eine Hyperhomocysteinämie wird als unabhängiger Risikofaktor für die Entstehung von Atherosklerose angesehen, die vermehrt bei Nierenerkrankungen auftritt. Im Homocysteinstoffwechsel spielen die Vitamine Folsäure, Vitamin B<sub>12</sub> und Vitamin B<sub>6</sub> eine zentrale Rolle. Es ist also denkbar, dass die suboptimale Versorgung mit Vitamin B<sub>6</sub> einen Einfluss auf den Homocysteinstoffwechsel hat.

In dieser Untersuchung sollte das Muster der B<sub>6</sub>-Vitamine im Vergleich zwischen gesunden Personen und Patienten mit verschiedenen Stadien der Nierenerkrankung – chronische Niereninsuffizienz, terminale Niereninsuffizienz mit Dialysetherapie und nierentransplantierte Patienten – ermittelt werden, um langfristige Unterschiede in der Versorgung und im Stoffwechsel zu erfassen. Im weiteren wurde nach einer oralen Applikation die Kinetik eines Vitaminpräparates bei Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz durchgeführt. Da den Dialysepatienten routinemäßig Multivitaminpräparate appliziert werden, ist von Interesse, ob signifikante Unterschiede im Stoffwechsel von Vitamin B<sub>6</sub> vorliegen. Abschließend wurden Blutproben vor und direkt nach der Dialyse bezüglich der Vitamin-B<sub>6</sub>-Gehalte miteinander verglichen.

Mit diesen Punkten sollen Unterschiede des Vitamin-B<sub>6</sub>-Stoffwechsels bei Patienten mit Nierenerkrankungen, als Grundlage für weitere Forschungsvorhaben und eventuelle Konsequenzen für die Therapie, erfasst werden.

## 2. Kenntnisstand

### 2.1 Vitamin B<sub>6</sub>

Vitamin B<sub>6</sub> ist einzigartig unter den wasserlöslichen Vitaminen, was seine vielfältigen Funktionen, seinen Metabolismus und seine Chemie betrifft.

Vitamin B<sub>6</sub> ist ein Sammelbegriff für alle vitaminwirksamen 3-Hydroxy-2-Methylpyridine. Die alkoholische Form wird als Pyridoxin (PN) bezeichnet, das Aldehyd als Pyridoxal (PL) und das Amid als Pyridoxamin (PM). Pyridoxal und Pyridoxamin sowie deren phosphorylierte Metabolite sind vitaminwirksam als Vitamin B<sub>6</sub>. Coenzymfunktionen erfüllen im Organismus Pyridoxalphosphat und Pyridoxaminphosphat. Hauptabbauprodukt ist 4-Pyridoxinsäure (4-PA). Sie erfüllt keine bekannten Stoffwechselfunktionen. Struktur und Synthese des farb- und geruchlosen Pyridoxins sind seit Ende der 30er Jahre bekannt. Vitamin B<sub>6</sub> ist licht- und hitzeempfindlich, wobei sich die einzelnen Vitamere nur unerheblich unterscheiden. Die physikalischen Eigenschaften der Vitamere sind in Tabelle 1 dargestellt (Leklem 2001).

Tabelle 1: Physikalische Eigenschaften der B<sub>6</sub>-Vitamere

Vitamere	Summenformel	Molare Masse (g/mol)	Stabilität in weißem Licht pH 4,5		Löslichkeit in Wasser	Absorptionsmaximum in Wasser, pH 6,8	Licht-/Temperatur-empfindlichkeit
			8 h	15 h			
Pyridoxin (PN)	C <sub>8</sub> H <sub>11</sub> NO <sub>3</sub>	169,2	97 %	90 %	Sehr gut	254, 324 nm	Sehr hoch
Pyridoxal (PL)	C <sub>8</sub> H <sub>9</sub> NO <sub>3</sub>	167,2	97 %	68 %	Sehr gut	318, 390 nm	Sehr hoch
Pyridoxamin (PM)	C <sub>8</sub> H <sub>12</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	168,2	81 %	57 %	Sehr gut	318, 390 nm	Sehr hoch
Pyridoxin-phosphat (PMP)	C <sub>8</sub> H <sub>12</sub> NO <sub>6</sub> P	249,2	-	-	Mittel	k. A.	Sehr hoch
Pyridoxal-phosphat (PLP)	C <sub>8</sub> H <sub>10</sub> NO <sub>6</sub> P	247,1	-	-	Mittel	386 nm	Sehr hoch
Pyridoxamin-phosphat (PLP)	C <sub>8</sub> H <sub>10</sub> NO <sub>6</sub> P	248,2	-	-	Mittel	253, 328 nm	Sehr hoch

Vitamin B<sub>6</sub> ist in nahezu allen Lebensmitteln enthalten. Durch analytische Probleme bedingt, ist der Vitamin B<sub>6</sub>-Gehalt vieler Lebensmittel aber nur unzureichend bekannt. Das beeinträchtigt die Genauigkeit von Berechnungen über die Vitamin B<sub>6</sub>-Zufuhr.

Besonders gute Quellen sind Leber, Hühner- und Schweinefleisch, Fisch, verschiedene Gemüse, Kartoffeln und Vollkornprodukte. Während in pflanzlichen Lebensmitteln vor allem PN, PM und deren phosphorylierte Formen dominieren, kommen in den Lebensmitteln tierischen Ursprungs vor allem PL und PLP vor. In Lebensmitteln pflanzlichen Ursprungs liegt unter Umständen ein beträchtlicher Teil des Vitamin B<sub>6</sub> als Glycosylat vor (0 – 50 %). Durch Verarbeitungsprozesse erhöht sich der Anteil bis zu 82 %. Die Bioverfügbarkeit des Glycosylats beträgt nur 50 – 60 % (Gregory 1997). Während der Lebensmittelverarbeitung können außerdem biologisch inaktive  $\epsilon$ -Pyridoxin-Lysin-Komplexe entstehen, und die Vitamin-B<sub>6</sub>-Freisetzung kann aus ballaststoffreichen Lebensmitteln reduziert sein. In tierischen Lebensmitteln werden keine glycosylierten Verbindungen nachgewiesen. Vitamin B<sub>6</sub> aus tierischen Lebensmitteln hat somit eine höhere Bioverfügbarkeit als aus pflanzlichen (Gregory 1990). Die Bioverfügbarkeit aus einer in Deutschland üblichen Mischkost wird mit ca. 75 % angegeben (DGE 2000).

Die Zufuhrempfehlungen der Deutschen Gesellschaft für Ernährung für Jugendliche und Erwachsene liegen bei 1,6 mg/d für Männer und bei 1,2 mg/d für Frauen (DGE 2000).

Der Zusatz von Multivitaminmischungen zu Lebensmitteln (Fruchtgetränke, Cornflakes, Brotaufstriche, Milchprodukte, Süßwaren, ...) kann nicht unerheblich zur Bedarfsdeckung beitragen.

Nach Hydrolyse von PLP zu PL und PMP zu PM durch intestinale Phosphatasen wird Vitamin B<sub>6</sub> durch passive Diffusion im gesamten Dünndarm vor allem im Jejunum resorbiert. Da es sich um einen nicht sättigbaren Prozess handelt, werden auch höhere Dosen in beträchtlichem Umfang resorbiert. Dies ist ein wichtiger Unterschied zu anderen B-Vitaminen, deren Resorption an bestimmte Transporter gebunden ist. Die Aufnahme in die Mukosazelle wird durch rasche Phosphorylierung (metabolic trapping) gefördert. Bevor die Vitamine an der serosalen Seite abgegeben werden, werden sie erneut dephosphoryliert.

Vitamin B<sub>6</sub> wird im Blut sowohl im Plasma als auch in den Erythrozyten transportiert (Mehansho 1980). Im Blutplasma sind PL und PLP albumingebunden, während PN und 4-PA frei vorliegen und deshalb gut glomerulär filtrierbar sind. In Erythrozyten wird PLP außer an die PLP-abhängigen Enzyme v. a. an das N-terminale Valin der  $\beta$ -Kette des Hämoglobins gebunden. Über 95 % des Plasma-PLP ist an Albumin

gebunden, wodurch es vor einer Hydrolyse durch Phosphatasen geschützt ist (Lumeng 1974). Auch PL bindet in Erythrozyten an Hämoglobin, jedoch an das N-terminale Valin der  $\alpha$ -Kette. PN wird nicht an Erythrozytenproteine gebunden. Spezifische Transportproteine sind nicht bekannt.

PN, PL und PM gelangen nach der Resorption in die Leber und werden dort oder in peripheren Geweben mit Hilfe von PL-Kinase schnell in PLP umgewandelt. PMP und PNP werden unter Katalyse der PMP-Oxidase zu PLP oxidiert. PMP und PLP können durch eine Vielzahl von Transaminasen reversibel ineinander überführt werden. PLP wird durch alkalische Phosphatase zu PL dephosphoryliert. PL wiederum kann phosphoryliert oder durch die NAD-abhängige Aldehyddehydrogenase oder die FAD-abhängige unspezifische Aldehydoxidase irreversibel zu 4-PA oxidiert werden. Das wichtigste Stoffwechselorgan für Vitamin B<sub>6</sub> ist die Leber und von dort wird auch das meiste PLP in die Peripherie entlassen (Lui 1974).

Bei ausreichender Versorgung beträgt der Gesamtkörperbestand an Vitamin B<sub>6</sub> ca. 100 mg 80 % des im Körper retinierten Vitamin B<sub>6</sub> befinden sich in der Muskulatur, gebunden an die Glycogenphosphorylase. Nur 0,1 % befinden sich im Blutkreislauf. Enzymgebundenes PLP ist somit die wichtigste Speicherform von Vitamin B<sub>6</sub>. PLP im Blutplasma stammt ausschließlich aus der Leber. Die PLP-Synthese wird reguliert durch die PMP-Oxidase. Entscheidend wirkt sich jedoch die Aktivität der Phosphatase (Umwandlung von PLP zu PL) auf die PLP-Konzentration aus. Die Halbwertszeit für PLP im Blutplasma wird mit 30 Tagen angegeben.

Mit 40 – 50 % des täglich aufgenommenen Vitamin B<sub>6</sub> stellt 4-PA die Hauptausscheidungsform dar. Daneben werden, besonders bei hohen Vitamin-B<sub>6</sub>-Aufnahmen, auch andere, nicht phosphorylierte Vitamin-B<sub>6</sub>-Verbindungen ausgeschieden (Ink 1984a).

PLP ist als Coenzym bei ca. 100 Reaktionen (Tabelle 2), überwiegend im Aminosäurestoffwechsel beteiligt. PLP ist außerdem essentielles Coenzym wichtiger Enzyme des Lipid-, Neurotransmitter- und Nukleinsäurestoffwechsels. Auch PMP erfüllt Coenzymfunktionen, jedoch ausschließlich bei den Transaminasen (Coburn 1996).

Tabelle 2: Enzyme mit PLP als Cofaktor

(www.expasy.org, Stand 22. September 2003)

1.4.4.2 Glycine dehydrogenase (decarboxylating)	2.9.1.1 L-seryl-tRNA(Sec) selenium transferase
2.1.2.1 Glycine hydroxymethyltransferase	3.5.99.7 1-aminocyclopropane-1-carboxylate deaminase
2.1.2.5 Glutamate formimidoyltransferase	3.7.1.3 Kynureninase
2.3.1.29 Glycine C-acetyltransferase.	4.1.1.12 Aspartate 4-decarboxylase
2.3.1.37 5-aminolevulinic acid synthase	4.1.1.14 Valine decarboxylase
2.3.1.47 8-amino-7-oxononanoate synthase.	4.1.1.15 Glutamate decarboxylase
2.3.1.50 Serine C-palmitoyltransferase.	4.1.1.16 Hydroxyglutamate decarboxylase
2.6.1.1 Aspartate aminotransferase	4.1.1.17 Ornithine decarboxylase
2.6.1.2 Alanine aminotransferase	4.1.1.18 Lysine decarboxylase
2.6.1.3 Cysteine aminotransferase	4.1.1.19 Arginine decarboxylase
2.6.1.4 Glycine aminotransferase	4.1.1.20 Diaminopimelate decarboxylase
2.6.1.5 Tyrosine aminotransferase	4.1.1.22 Histidine decarboxylase
2.6.1.6 Leucine aminotransferase	4.1.1.24 Aminobenzoate decarboxylase
2.6.1.7 Kynurenine--oxoglutarate aminotransferase	4.1.1.25 Tyrosine decarboxylase
2.6.1.8 2,5-diaminovalerate aminotransferase	4.1.1.28 Aromatic-L-amino-acid decarboxylase
2.6.1.9 Histidinol-phosphate aminotransferase	4.1.1.29 Sulfinoalanine decarboxylase
2.6.1.11 Acetylornithine aminotransferase	4.1.1.53 Phenylalanine decarboxylase
2.6.1.12 Alanine--oxo-acid aminotransferase	4.1.1.64 2,2-dialkylglycine decarboxylase (pyruvate)
2.6.1.13 Ornithine--oxo-acid aminotransferase	4.1.1.65 Phosphatidylserine decarboxylase
2.6.1.14 Asparagine--oxo-acid aminotransferase	4.1.2.5 Threonine aldolase
2.6.1.15 Glutamine--pyruvate aminotransferase	4.1.2.26 Phenylserine aldolase
2.6.1.17 Succinyldiaminopimelate aminotransferase	4.1.2.27 Sphinganine-1-phosphate aldolase
2.6.1.18 Beta-alanine--pyruvate aminotransferase	4.1.99.1 Tryptophanase
2.6.1.21 D-alanine aminotransferase	4.1.99.2 Tyrosine phenol-lyase
2.6.1.24 Diiodotyrosine aminotransferase	4.2.1.20 Tryptophan synthase
2.6.1.26 Thyroid-hormone aminotransferase	4.2.1.22 Cystathionine beta-synthase
2.6.1.27 Tryptophan aminotransferase	4.2.1.50 Pyrazolylalanine synthase
2.6.1.30 Pyridoxamine--pyruvate aminotransferase	4.2.3.1 Threonine synthase
2.6.1.33 dTDP-4-amino-4,6-dideoxy-D-glucose aminotransferase	4.2.3.2 Ethanolamine-phosphate phospho-lyase
2.6.1.34 UDP-4-amino-2-acetamido-2,4,6-trideoxyglucose aminotransferase	4.2.99.8 Cysteine synthase
2.6.1.35 Glycine--oxaloacetate aminotransferase	4.2.99.9 O-succinylhomoserine (thiol)-lyase
2.6.1.36 L-lysine aminotransferase	4.3.1.9 Glucosaminase ammonia-lyase
2.6.1.37 2-aminoethylphosphonate--pyruvate transaminase	4.3.1.13 Carbamoyl-serine ammonia-lyase
2.6.1.39 2-aminoadipate aminotransferase	4.3.1.15 Diaminopropionate ammonia-lyase
2.6.1.42 Branched-chain amino acid aminotransferase	4.3.1.16 Threo-3-hydroxyaspartate ammonia-lyase
2.6.1.43 Aminolevulinate aminotransferase	4.3.1.17 L-serine ammonia-lyase
2.6.1.44 Alanine--glyoxylate aminotransferase	4.3.1.18 D-serine ammonia-lyase
2.6.1.45 Serine--glyoxylate aminotransferase	4.3.1.19 Threonine ammonia-lyase
2.6.1.46 Diaminobutyrate--pyruvate aminotransferase	4.3.1.20 Erythro-3-hydroxyaspartate ammonia-lyase
2.6.1.47 Alanine--oxomalonate aminotransferase	4.3.1.21 Aminodeoxygluconate ammonia-lyase
2.6.1.48 5-aminovalerate aminotransferase	4.4.1.1 Cystathionine gamma-lyase
2.6.1.49 Dihydroxyphenylalanine aminotransferase	4.4.1.2 Homocysteine desulfhydrase
2.6.1.50 Glutamine--scyllo-inosose aminotransferase	4.4.1.4 Alliin lyase
2.6.1.51 Serine--pyruvate aminotransferase	4.4.1.6 S-alkylcysteine lyase
2.6.1.52 Phosphoserine aminotransferase	4.4.1.8 Cystathionine beta-lyase
2.6.1.55 Taurine aminotransferase	4.4.1.10 Cysteine lyase
2.6.1.57 Aromatic amino acid transferase	4.4.1.11 Methionine gamma-lyase
2.6.1.59 dTDP-4-amino-4,6-dideoxygalactose aminotransferase	4.4.1.13 Cysteine-S-conjugate beta-lyase
2.6.1.62 Adenosylmethionine--8-amino-7-oxononanoate aminotransferase	4.4.1.14 1-aminocyclopropane-1-carboxylate synthase
2.6.1.64 Glutamine--phenylpyruvate aminotransferase	4.4.1.16 Selenocysteine lyase
2.6.1.65 N(6)-acetyl-beta-lysine aminotransferase	4.5.1.2 3-chloro-D-alanine dehydrochlorinase
2.6.1.66 Valine--pyruvate aminotransferase	4.5.1.5 S-carboxymethylcysteine synthase
2.6.1.67 2-aminoheptanoate aminotransferase	5.1.1.1 Alanine racemase
2.6.1.72 D-4-hydroxyphenylglycine aminotransferase	5.1.1.2 Methionine racemase
2.6.1.76 Diaminobutyrate-2-oxoglutarate transaminase	5.1.1.3 Glutamate racemase
	5.1.1.9 Arginine racemase
	5.1.1.10 Amino-acid racemase
	5.1.1.15 2-aminoheptano-6-lactam racemase
	5.4.3.5 D-ornithine 4,5-aminomutase

Etwa 20 % des Körperbestandes an Vitamin B<sub>6</sub> sind als Coenzym im Aminosäurestoffwechsel gebunden, der größere Rest als Coenzym der Glycogenphosphorylase des Muskels, der somit das Speicherorgan darstellt (Bender 1994).

Die Ausscheidung folgt einem zweiphasigen Verlauf, der aus mindestens zwei Pools hervorgeht. Der Austausch mit den Transaminasen stellt einen schnell verfügbaren Pool für Vitamin B<sub>6</sub> im Stoffwechsel dar, während der Austausch mit dem in der muskulären Glycogenphosphorylase langsamer vonstatten geht und mit der Halbwertszeit des Enzyms korreliert (Beyon 1990). Die Unterscheidung der Kompartimente erfolgt nicht durch anatomische Abgrenzung, sondern durch Unterschiede in der physiologischen Aktivierbarkeit (Leklem 2001).

Weiterhin hat Vitamin B<sub>6</sub> wichtige Funktionen in der Modulation des Lipid-Stoffwechsels, der Gluconeogenese und im Immunsystem. Eine Unterversorgung beeinträchtigt sowohl die zelluläre als auch die humorale Immunabwehr (Allgood 1995). Eine Auflistung von Enzymen mit PLP als Cofaktor findet sich in Tabelle 2.

Pyridoxin wird bei der Behandlung diverser Stoffwechseldefekte wie z.B. der Homocysteinurie oder der sideroblastischen Anämie eingesetzt. Hohe Vitamin-B<sub>6</sub>-Dosen werden auch bei der Behandlung von Neuropathien diskutiert.

Daneben existiert eine Vielzahl pseudowissenschaftlicher Einsatzgebiete, bei denen Pyridoxin auch in Megadosen (z.B. beim Bodybuilding) verabreicht wird. Wissenschaftlich nicht begründbar ist die Gabe hoher PN-Dosen bei Schizophrenie, Autismus, Lern- und Verhaltensstörungen, Depression, Konzentrationsstörungen, geistiger Zurückgebliebenheit u.a. (Merrill 1987).

Unabhängig von der Coenzymfunktion scheint PLP auch die Wirkung von Steroidhormonen zu beeinflussen und so eine modulierende Funktion bei der steroidinduzierten Genexpression zu haben. So konnte z.B. gezeigt werden, dass eine erhöhte Konzentration von PLP in der Zelle die durch Glucocorticoide induzierte Genexpression erniedrigt, wohingegen niedrige PLP-Konzentrationen diese verstärken (Bender 1987).

Ein reiner Vitamin-B<sub>6</sub>-Mangel tritt beim gesunden Menschen äußerst selten auf, da Vitamin B<sub>6</sub> in Lebensmitteln ubiquitär verbreitet ist und der Körper über beachtliche Reserven verfügt. Häufiger wird eine Vitamin-B<sub>6</sub>-Unterversorgung gemeinsam mit Defiziten an weiteren wasserlöslichen Vitaminen beobachtet. Die Vitamin-B<sub>6</sub>-



Mangelsymptomatik ähnelt im Frühstadium dem Niacin- und Riboflavinmangel. Es dominieren Hautveränderungen mit Stomatitis und Pellagra-ähnlicher Dermatitis.

Die Kenntnisse über die Mangelsymptomatik stammen aus Studien an gesunden Freiwilligen und Beobachtungen an Säuglingen, die zu Beginn der 50er Jahre mit autoklavierten Milchprodukten ernährt wurden (Ausbildung von biologisch inaktiven bzw. wenig aktiven Pyridoxin-Lysin-Komplexen). Bei den betroffenen Säuglingen wurde eine gesteigerte Erregbarkeit und Schreckhaftigkeit sowie Krampfanfälle und EEG-Veränderungen beobachtet. Die Symptome konnten durch Vitamin-B<sub>6</sub>-Gaben beseitigt werden. Beim Erwachsenen wurden neurologische Störungen, Depression, erhöhte Infektanfälligkeit, seborrhoische Dermatitis, Cheilosis, Glossitis und Stomatitis beobachtet. Da PLP als Coenzym der  $\delta$ -Aminolävulinsäuresynthase an der Hämsynthese beteiligt ist, kommt es beim schweren Vitamin-B<sub>6</sub>-Mangel auch zu einer hypochromen, nicht mit Eisen behandelbaren Anämie.

Die akute Toxizität von Vitamin B<sub>6</sub> ist gering. Einmaldosen von 4 – 20 g werden vom Menschen problemlos vertragen.

Hoch dosiertes Vitamin B<sub>6</sub> bedingt eine Vielzahl unspezifischer Wirkungen aufgrund der Bildung von Schiffchen-Basen zwischen Aldehydgruppe von PL bzw. PLP und freien Aminogruppen von Proteinen. Hierdurch werden Konformationsänderungen hervorgerufen, die auch die Funktion bzw. Aktivität von Proteinen und Enzymen beeinflussen.

Obwohl PN zu den wasserlöslichen Vitaminen gehört, weist es durch seine unlimitierte Resorption eine vergleichsweise hohe chronische Toxizität auf. Bei chronisch hohen Einnahmen (> 500 mg/d) kann es zu Ataxie und schweren peripheren, sensiblen Neuropathien mit Reflexausfällen und Störungen u.a. des Tast- und Temperaturempfindens kommen. Da in Einzelfällen bereits Nebenwirkungen bei monatelanger Einnahme von 50 mg/d Vitamin B<sub>6</sub> beschrieben wurden, werden Tagesdosen von über 50 mg aus gesundheitlicher Sicht als bedenklich eingestuft. Bei einer hohen Zufuhr über Lebensmittel sind dagegen keine nachteiligen Effekte zu erwarten (Cohen 1986).

Statusbestimmungen:

Historisch haben sich verschiedenen Methoden zur Bewertung des Vitamin-B<sub>6</sub>-Versorgungszustandes entwickelt. Es handelt sich im wesentlichen um:

die Bestimmung der Aktivitäten bzw. Aktivierungskoeffizienten B<sub>6</sub>-abhängiger Enzyme,

die Gehaltsbestimmungen der verschiedenen B<sub>6</sub>-Formen und deren Metaboliten in Geweben und Körperflüssigkeiten,

die Auswirkung der Vitamin-B<sub>6</sub>-Versorgung auf verschiedene Stoffwechselwege mit und ohne Belastung (Leinert 1981).

Die einzelnen Parameter haben unterschiedliche Aussagekraft und können von verschiedenen Faktoren beeinflusst werden.

Aktivierungskoeffizient EAST: Es besteht eine negative Korrelation zwischen dem Alter und dem Aktivierungskoeffizient der EAST ( $\alpha$ -EAST), ein Einfluss der Proteinzufuhr auf die Maximalaktivität konnte nicht eindeutig belegt werden. Des Weiteren können die Vitamin-B<sub>6</sub>-Zufuhr, eine längerfristige Zufuhr von Alkohol sowie die Einnahme verschiedener Medikamente und die Anwendung oraler Kontrazeptiva die Maximalaktivität als auch die Basisaktivität beeinflussen. Da der  $\alpha$ -Wert durch Veränderungen der Basis- oder der Maximalaktivität bzw. durch gegenläufige Änderungen beider Messgrößen wesentlich beeinflusst werden kann, sollte die einmalige Ermittlung des  $\alpha$ -Wertes nur unter Vorbehalt als Kriterium für den Vitamin-B<sub>6</sub>-Versorgungszustand beim Menschen herangezogen werden, weil dies zu Fehlinterpretationen führen kann. Erst die Beobachtung der Entwicklung des  $\alpha$ -Wertes, speziell nach einer Substitution mit Vitamin B<sub>6</sub>, erlaubt eine fundierte Aussage (Leinert 1982).

Bestimmung der 4-Pyridoxinsäure im Harn: Zwischen den biologisch wirksamen Vitamin-B<sub>6</sub>-Vitaminen sind in Geweben und Körperflüssigkeiten verschiedene Auf- und Abbaumechanismen reversibel möglich. Erst die Oxidation von PL zu 4-PA ist nicht wieder umkehrbar. 4-PA besitzt keine Vitaminwirksamkeit und stellt

mengenmäßig den Hauptausscheidungsmetaboliten der Pyridoxingruppe dar. Im Harn können aber andere ebenfalls fluoreszierende Substanzen die Detektion der 4-PA stören (Simon 1982a). Einflüsse auf die 4-PA-Ausscheidung haben das Alter, das Geschlecht, die Einnahme oraler Kontrazeptiva, die kurzzeitige Vitamin-B<sub>6</sub>-Aufnahme, der Vitamin-B<sub>2</sub>-Status und die Alkoholzufuhr. Das wichtigste Kriterium bei der Anwendung dieses Parameters stellt sein direktes Ansprechen auf Schwankungen der kurzfristigen Vitaminzufuhr dar. Eine PA-Ausscheidung unter 0,5 mg/d bei Männern und unter 0,4 mg/d bei Frauen kann mit einiger Sicherheit als Anzeichen für eine unzureichende Versorgung mit Vitamin B<sub>6</sub> angesehen werden. Bei einmaliger Bestimmung dieses Parameters ohne Kenntnis der Zusammensetzung der zuvor verzehrten Lebensmittel lässt ein Analysenwert oberhalb dieses Grenzwertes keinen eindeutigen Rückschluss auf die Versorgungslage zu (Simon 1982b).

Tryptophanbelastungstest: Nach Tryptophanbelastung wird die Xanthurensäureausscheidung bestimmt. Der Test beruht auf der Tatsache, dass die am Abbau von Tryptophan beteiligten PLP-abhängigen Enzyme unterschiedlich rasch auf Vitamin-B<sub>6</sub>-Mangel ansprechen. Da die Kynureninase früher und stärker abnimmt als die Kynurenin-Ketoglutarat-Aminotransferase, wird der Stoffwechselfluss in Richtung Xanthurensäure umgelenkt. Hohe Ausscheidungswerte von Xanthurensäure weisen auf einen Vitamin-B<sub>6</sub>-Mangel hin. Diese Methode ist sehr aufwendig und für größere Untersuchungsreihen nicht geeignet (Driskell 1994).

Serumgehalte an PLP: PLP stellt die biologisch wirksame Form des Vitamin B<sub>6</sub> dar. Es kann somit als Kriterium für den Vitamin-B<sub>6</sub>-Versorgungszustand beim Menschen herangezogen werden. Aufgrund der leichten Verfügbarkeit des Probenmaterials bietet sich seine Bestimmung in Serum bzw. Blutzellen an (Leinert 1983 a). Die Ermittlung des PLP-Plasma-Spiegels gibt einen guten Einblick in die Vitamin-B<sub>6</sub>-Versorgungslage, sowohl von Einzelpersonen als auch von Kollektiven. Der PLP-Gehalt zeigt im Tagesverlauf eine beachtenswerte Konstanz und eine weitgehende Unabhängigkeit von der aktuellen täglichen Vitaminzufuhr (Leinert 1983b).

Die Autoren fanden eine altersabhängige Abnahme des Plasma-PLP-Spiegels, sowie signifikant niedrigere Konzentrationen der Frauen gegenüber den Männern. Sie

empfehlen deshalb 4 ng/l (16,2 nmol/l) für Frauen und 5 ng/l (20,2 nmol/l) für Männer als Grenzwert. Weitere Einflussfaktoren sind orale Kontrazeptiva und chronischer Alkoholkonsum, die sich mindernd auf des Plasma-PLP-Spiegel auswirken (Leinert 1983b).

#### Analytik:

Eine heute übliche Bestimmungsmethodik ist die mittels HPLC. Erstmals wurde von Tsuge et al. (1986) die Möglichkeit der Trennung der Vitamere beschrieben. Der große Nachteil ist neben der Detektion bei zwei Anregungswellenlängen (305 und 320 nm) die sehr aufwendige Aufbereitung der Untersuchungssubstanzen (Derivatisierung und mehrstündige Inkubation bei 50°C), wodurch die Effizienz eines routinemäßigen Einsatzes in Frage gestellt wird.

In der Methode von Williams et al. (1978) wurde erstmals ein Ionenpaarreagenz eingesetzt, zur gezielten Unterdrückung der Ladung der Vitamere, zum Beispiel am Stickstoff des Pyridin-Ringes oder an der Aminogruppe des Pyridoxamins. Bei der Ionenpaarchromatographie lagert sich eine geeignete Substanz an die geladenen Gruppen der zu analysierenden Substanz an, so dass im Ergebnis ein größeres unpolares Molekül von den RP-Säulen länger retiniert werden kann. Dadurch verschieben sich die Retentionszeiten der einzelnen Vitamere. Anfänglich wurde Heptansulfonsäure als Reagenz verwendet, für die Vitamin-B<sub>6</sub>-Bestimmung konnte sich letztendlich die Octan-1-Sulfonsäure durchsetzen. In den Untersuchungen von Williams und der Fortentwicklung konnten erst einzelne oder mehrere, aber nicht alle Vitamere bestimmt werden.

Die von Gregory et al. (1985) vorgestellte Methode übertrug die Technik der Nachsäulenderivatisierung auf die reversed-phase-Chromatographie und stellte damit für die nächsten zehn Jahre die Grundlage der chromatographischen Bestimmungen von Vitamin B<sub>6</sub> dar. In den ersten Versionen wurde eine isokratische Elution mit stark saueren (pH 2,0) Phosphatpuffern von einer C<sub>18</sub>-Säule mit anschließender Derivatisierung durch alkalische Semicarbazid-Lösung und Fluoreszenz-Detektion durchgeführt. Dies erzielte nach Darstellung der Autoren zunächst nur für PL, PLP und PA gute Ergebnisse, erst mit späteren Modifikationen (Wiedereinführung des Lösungsmittelgradienten) konnte das Verfahren universell eingesetzt werden.

Die Modifikationen von Bitsch und Möller (1989) verbesserten die Anwendbarkeit des binären Fließmittelgradienten (Methanol, Phosphatpuffer mit Octansulfonsäure) unter Beibehaltung der Bisulfit-Nachsäulenderivatisierung zur Fluoreszenz-Detektion der Vitamere.

Die von Edwards et al. (1989) beschriebene und von Kimura et al. (1996) weiterentwickelte Methode benutzte ein anspruchsvoll zusammengesetztes Fließmittel für eine isokratische Elution. Es wurde noch eine Nachsäulenderivatisierung mit Hydrogensulfit durchgeführt, für die Untersuchung von PA wurde die Zusammensetzung des Fließmittels verändert, so dass die Bestimmung nicht im gleichen Analysengang erfolgen konnte.

Die Verbesserung der HPLC-Methodik wird auch aktuell fortgeführt. Bisp et al. (2002) stellten eine Nachsäulenderivatisierung mit Bisulfit vor, deren Wiederfindung für PL in Plasma aber nur bei 61 % lag.

## **2.2 Nierenerkrankungen**

Es liegt eine hohe Prävalanz einer Protein-Energie-Mangelernährung bei Patienten mit fortgeschrittener Nierenfunktionsstörung und bei Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz, die eine Dialysebehandlung erhalten, vor. Etwa ein Drittel der Dialysepatienten weisen eine leichte bis mittlere Protein-Energie-Mangelernährung auf, und sechs bis acht Prozent haben eine schwere Mangelernährung. Diese Daten sind deshalb von großem Interesse, weil die Protein-Energie-Mangelernährung in direktem Zusammenhang zu Morbidität und Mortalität steht. Die Gründe für eine Protein-Energie-Mangelernährung sind:

verminderte Energie- oder Proteinzufuhr

zusätzliche chronische Erkrankungen und überlagerte akute Erkrankungen und möglicherweise erhöhte inflammatorische Zytokine

Katabolischer Stimulus der Dialyse

Verlust von Nährstoffen in das Dialysat, z.B. Aminosäuren, Peptide, Proteine, Glukose und wasserlösliche Vitamine

Diagnostische oder therapeutische (z.B. Prednisolon) Verfahren, die die Nährstoffzufuhr reduzieren oder einen Proteinabbau bewirken

Chronischer Blutverlust

Endokrine Funktionsstörungen (Resistenz gegenüber Insulin und Insulin-like growth factor-I, Hyperglucagonämie, Hyperparathyreoidismus und Vitamin D-Mangel)

Durch die eingeschränkte Nierenfunktion können Metabolite akkumulieren und eine Kachexie verursachen (organische und anorganische Säuren)

Verlust der metabolischen Funktion der Niere

Akkumulation von toxischen Verbindungen, die aus der Umwelt aufgenommen werden (z.B. Aluminium)

Aber auch psychosoziale Faktoren wie Depression oder die Unfähigkeit, adäquate Mahlzeiten zuzubereiten (Goldstein 1998)

Zugleich gibt es aber auch Befunde, dass bei (Protein-)Mangelernährung die glomeruläre Filtrationsrate und der renale Blutfluss sinken (Benabe 1998). Mangelernährung und Nierenfunktionsverlust bilden einen „Teufelskreis“.

Da Vitamin B<sub>6</sub> im Blut unter anderem albumingebunden transportiert wird, führen niedrige Albumingehalte möglicherweise zu einer geringeren Transportmenge und damit zu einer Unterversorgung der Zielgewebe.

## **2.3 Nierenerkrankungen und Homocystein**

Nierengesunde Personen:

Seit mehreren Jahren wird eine Hyperhomocysteinämie als eigenständiger Risikofaktor für Atherosklerose diskutiert (Brattström 1990, Robinson 1995).

Der Plasma-Homocystein-Spiegel ist bei gesunden Personen generell konstant ( $\pm 10\%$ ); in der heutigen Zeit der Anreicherung von Mehl und anderen Getreideprodukten mit Folat liegt der normale Bereich bei 6 – 10  $\mu\text{mol/l}$ .

Erhöhte Plasma-Homocystein-Spiegel treten auf, wenn der Zustrom von Homocystein in das Plasmakompartiment höher ist als die Clearance aus dem Plasma. Die häufigsten Gründe sind B-Vitamin-Mangel und Nierenerkrankungen, gefolgt von Gendefekten (wie Cystathionin- $\beta$ -Synthase-Mangel) und Medikamenten (wie Methotrexat als Folatantagonist) (Friedmann 2002).

Der Erfolg von Interventionen kann folgendermaßen zusammengefasst werden: Der höchste Effekt bezüglich der Senkung der Plasma-Homocystein-Konzentrationen kann durch die Supplementierung mit Folsäure erzielt werden. Der Einfluss einer Vitamin-B<sub>12</sub>-Supplementierung ist geringer und der von Vitamin B<sub>6</sub> teilweise schwach oder gar nicht nachweisbar. Eine Kombination der drei Vitamine hat die höchste Senkung der Plasma-Homocystein-Spiegel zur Folge. Ein weiterer Faktor ist der Anstieg der Plasma-Homocystein-Konzentrationen nach Methioningabe (Methionin-loading-test). Hier lässt sich ein größerer Einfluss einer Vitamin-B<sub>6</sub>-Supplementation nachweisen. Durch eine Vitamin-B<sub>6</sub>-Supplementation lassen sich die Basalwerte des Plasma-Homocysteins nicht effizient beeinflussen, aber Spitzen durch Proteinaufnahme (Methioninaufnahme) mit der Nahrung reduzieren.

Patienten mit Nierenerkrankungen:

Viele Studien haben gezeigt, dass chronisch niereninsuffiziente Patienten und besonders Patienten unter chronischer Dialysebehandlung eine erhöhte Inzidenz für atherosklerose-bedingte, kardiovaskuläre Ereignisse aufweisen, welche nur eingeschränkt mit der Prävalenz traditioneller, atherosklerotischer Risikofaktoren erklärbar ist. Das Risiko der Entwicklung einer schweren ischämischen Herzerkrankung ist bei Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz 16-19fach erhöht. Unter den neu diskutierten Risikofaktoren dieser Patienten stellen vor allem erhöhte Plasma-Homocystein-Spiegel einen unabhängigen, zusätzlichen Faktor der kardiovaskulären Morbidität und Mortalität dar (Chaveau 1993, Bachmann 1995, Bostom 1999).

Der Mechanismus, bei dem Nierenfunktionsstörungen zu Hyperhomocysteinämie führen, ist nicht abschließend geklärt. Es gibt nicht genügend Beweise, dass die gesunde Niere eine große Rolle im Metabolismus und in der Ausscheidung spielt und dass eine Funktionsstörung diesen Prozess hemmt und zu einer Hyperhomocysteinämie führt. Andere Autoren glauben, dass urämische Toxine den

Metabolismus von Homocystein in den Organen, z.B. in der Leber stören. Unabhängig davon ist klar, dass die Plasma-Homocystein-Spiegel steigen, wenn die GFR sinkt (Friedman 2001). Wenn Patienten eine ESRD entwickeln oder zur Dialysebehandlung kommen, haben sie eine leichte (12 – 30  $\mu\text{mol/l}$ ) oder mittlere (31 – 100  $\mu\text{mol/l}$ ) Hyperhomocysteinämie (Friedmann 2002).

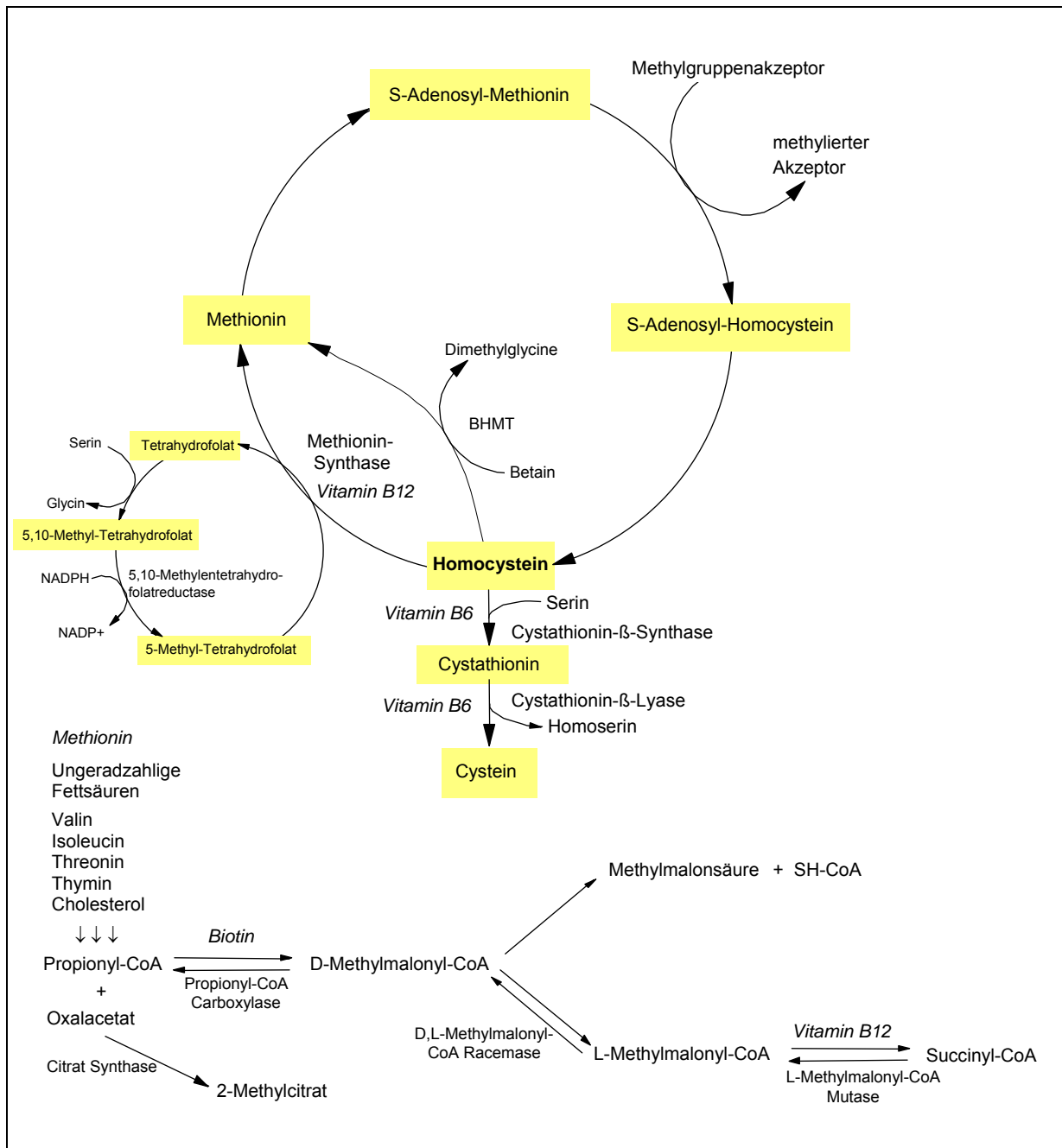


Abbildung 1: Übersicht über die Stoffwechselwege von Homocystein  
(nach Stein 1997)



Einige Studien belegen, dass eine Hyperhomocysteinämie nicht die Ursache, sondern die Folge von Nierenerkrankungen ist. Es gibt zwei Erklärungsversuche für eine Hyperhomocysteinämie bei Nierenerkrankungen: (I) die verringerte Clearance oder der Metabolismus in den Nieren selbst und (II) systemische Beeinträchtigung im gesamten Homocysteinmetabolismus. Diese beiden Möglichkeiten schließen sich gegenseitig nicht vollständig aus. Die renale Ausscheidung von Homocystein beträgt beim Menschen nur 0,3 % der Kreatininclearance, deshalb kann eine verminderte Nierenleistung nicht die Hyperhomocysteinämie erklären. Die Hypothesen besagen, dass die Hyperhomocysteinämie vom Rückgang des aktiven Homocystein-Katabolismus in den Tubuluszellen verursacht wird. Das Fehlen nennenswerter Ausscheidungsmengen deutet darauf hin, dass ein renaler Homocysteinkatabolismus existiert.

Wird die Hyperhomocysteinämie durch einen defekten extrarenalen oder systemischen Metabolismus verursacht? Beeinflussende Faktoren in diesem Szenario können Unterversorgung an Vitaminen oder Substraten, genetische Defekte und ein veränderter Homocysteinturnover sein (Guldener 2001).

Die Vitamine Folsäure, Vitamin B<sub>6</sub> und Vitamin B<sub>12</sub> sind direkt in den Homocysteinkreislauf (Abbildung 1) involviert. Deshalb wird für eine Therapie zur Senkung des Plasma-Homocysteins eine Kombination der Vitamine B<sub>6</sub>, B<sub>12</sub> und Folsäure vorgeschlagen (Massy 2003).

#### Nierentransplantierte:

Auch bei Nierentransplantierten besteht eine erhöhte Prävalenz für eine Hyperhomocysteinämie und daraus folgend ein erhöhtes Risiko für Atherosklerose (Massy 1999). Wilcken et al. (1981) vermuten einen Zusammenhang von Homocystein und Folsäure, die vermindert vorliegen würde. Arnadottier et al. (1996) fanden keinen Zusammenhang zwischen den Konzentrationen von Homocystein im Plasma und Folat in den Erythrozyten, und äußern die Vermutung, dass Cyclosporin die Folat-assoziierte Remethylierung von Homocystein beeinträchtigt. Dieses konnte von anderen Gruppen (Bostom 1997, Ducloux 1998) nicht bestätigt werden. Bostom et al. (1997) empfehlen eine Supplementation von Nierentransplantierten mit den

Vitaminen Folsäure, Vitamin B<sub>12</sub> und B<sub>6</sub>, um sowohl erhöhte Plasma-Homocystein-Spiegel sowohl nüchtern als auch nach Methioninbelastung zu reduzieren.

Die Daten zu dieser Patientengruppe sind aber zum Teil sehr widersprüchlich, und ein endgültiger Beweis der Effektivität einer Homocystein-Senkung durch Placebo-kontrollierte Studien steht noch aus (Ducloux 1998, Stein 2001, Marinque 2003).

### 3. Material und Methoden

#### 3.1 Material

Standards: Pyridoxal (Sigma P9130)

Pyridoxal-5'-Phosphat (Sigma P9255)

Pyridoxamin (Sigma P9380)

4-Pyridoxinsäure (Sigma P9630)

Pyridoxin (Sigma P9755)

Pyridoxamin-5'-Phosphat (Sigma P9505)

Chemikalien: Natriumacetat (Merck 1.06264)

Kalium-dihydrogenphosphat Suprapur® (Merck 1.05108)

Di-Kaliumhydrogenphosphat Suprapur® (Merck 1.05109)

Octan-1-sulfonsäure Na-Salz LiChropur® (Merck 1.18307)

o-Phosphorsäure 85%ig Suprapur (Merck 1.00552)

Natriumhydrogensulfit 39%ige Lösung in Wasser (Merck 8.06356)

Trichloressigsäure (Merck 1.00807)

Methanol (Sauerbrey ME03152500)

Geräte: HPLC-System mit Nachsäulenderivatisierung von Merck mit Interface D-6000, HPLC-Pumpe L 6220, Intelligent Autosampler AS 4000A, Säulenthermostat L 7300, HPLC-Pumpe L 6000A und Fluoreszenzdetektor F 1080, Degaser Degasys DG-1310, Auswertung mit dem HSM System Manager Version 3.1

#### 3.2 Probenaufarbeitung

Plasma:

200 µl Plasma mit 150 µl 20 %iger Trichloressigsäure versetzen, mischen und anschließend bei 10000 U zentrifugieren. Den Überstand auf ein Membrantrennsystem (Amicon, cut off MG 10000) geben und erneut zentrifugieren.

Das Penetrat, mit 0,2 M Acetatpuffer pH 3,8 1+1 verdünnt, kann in die HPLC injiziert werden.

Erythrozyten:

200 µl gewaschene Erythrozyten mit 200 µl 0,2 M Acetatpuffer mischen, mit 150 µl 20 %iger Trichloressigsäure versetzen und bei 10000 U zentrifugieren. Den Überstand auf ein Membrantrennsystem (Amicon, cut off MG 10000) geben und das Penetrat in die HPLC injizieren.

### 3.3 Analytische Methode

Die Analyse der Vitamin-B<sub>6</sub>-Vitamere erfolgte mittels RP-HPLC mit Nachsäulenderivatisierung und Fluoreszenzdetektion nach Möller (1990). Die Methode wurde geringfügig an die Laborbedingungen angepasst. Die genauen Parameter sind in Abbildung 2 und Tabelle 3 aufgelistet.

Säule:	RP 18 (5µm), 125x4 mm, LiChroCart, Merck
Vorsäule:	RP 18 (5µm), 4x4 mm, LiChroCart, Merck
Eluent A:	0,03 M KH <sub>2</sub> PO <sub>4</sub> + 4 mM Octansulfonsäure, pH 2,8
Eluent B:	Methanol
Flußrate:	0,8 bis 1,3 ml/min
Schleife:	50 µl
Nachsäulenderivatisierung:	0,5 M K <sub>2</sub> HPO <sub>4</sub> – 10 µl 37 % ige NaHSO <sub>3</sub> -Lösung, pH 7,5, täglich frisch ansetzen, Flussrate 0,07 ml/min
Säulentemperatur:	15°C
Detektion:	$\lambda_{\text{ex}} = 330 \text{ nm}$ , $\lambda_{\text{em}} = 400 \text{ nm}$

Abbildung 2: HPLC-Methodik der Vitamin-B<sub>6</sub>-Analytik

Tabelle 3: Verlauf des binären Gradienten während eines Chromatogramms

<b>Zeit in h</b>	<b>Anteil Eluent A in %</b>	<b>Anteil Eluent B in %</b>	<b>Flussrate in ml/min</b>
0,0	95	5	0,8
2,0	95	5	0,8
7,0	60	40	0,8
15,0	60	40	0,8
20,0	95	5	0,8
25,0	95	5	0,8

Durch die Änderung des pH-Wertes mittels Nachsäulenderivatisierung und die Wahl der Fluoreszenzdetektion können die Vitamere sehr gut und spezifisch bestimmt werden. Bei Plasma und Erythrozyten von Patienten mit Nierenerkrankungen treten zusätzliche Peaks auf, die die Quantifizierung teilweise erheblich stören. Diese Beobachtung wurde auch schon von anderen Arbeitsgruppen gemacht, ohne Vorschläge, wie diese Störungen vermieden werden können (Lindner 2002).

Eine ausführlichere Beschreibung der Methode findet sich bei Möller (1990) und Bitsch (1989). In unserer Arbeitsgruppe erfolgten geringgradige Modifikationen in Fließmittelgradient, Flussrate und pH-Wert sowie die Anwendung der Aufbereitungsmethode für Erythrozyten nach Zemleni (1992).

Die Qualitätskriterien der Methode sind in Tabelle 4, die Regressionsgeraden in Abbildung 3 dargestellt. Die Einzeldaten zur Ermittlung der Kriterien finden sich im Anhang. Das Chromatogramm eines Standards findet sich in Abbildung 4, das einer Plasmaprobe des Normalkollektivs in Abbildung 5 und das einer Plasmaprobe eines Dialysepatienten in Abbildung 6.

Tabelle 4: Qualitätskriterien der HPLC-Methode zur Analytik der B<sub>6</sub>-Vitamere

	<b>VK % innerhalb eines Tages</b>	<b>VK % von Tag zu Tag</b>	<b>Wiederfindungsrate in %</b>	<b>Nachweisgrenze</b>
PL	2,5	7,2	92	< 10 nmol/l
PLP	1,2	4,3	103	< 5 nmol/l
PM	0,5	1,3	98	< 1 nmol/l
PMP	0,5	1,2	97	< 2 nmol/l
PN	1,0	4,7	98	< 10 nmol/l
4-PA	1,4	6,5	105	< 2 nmol/l

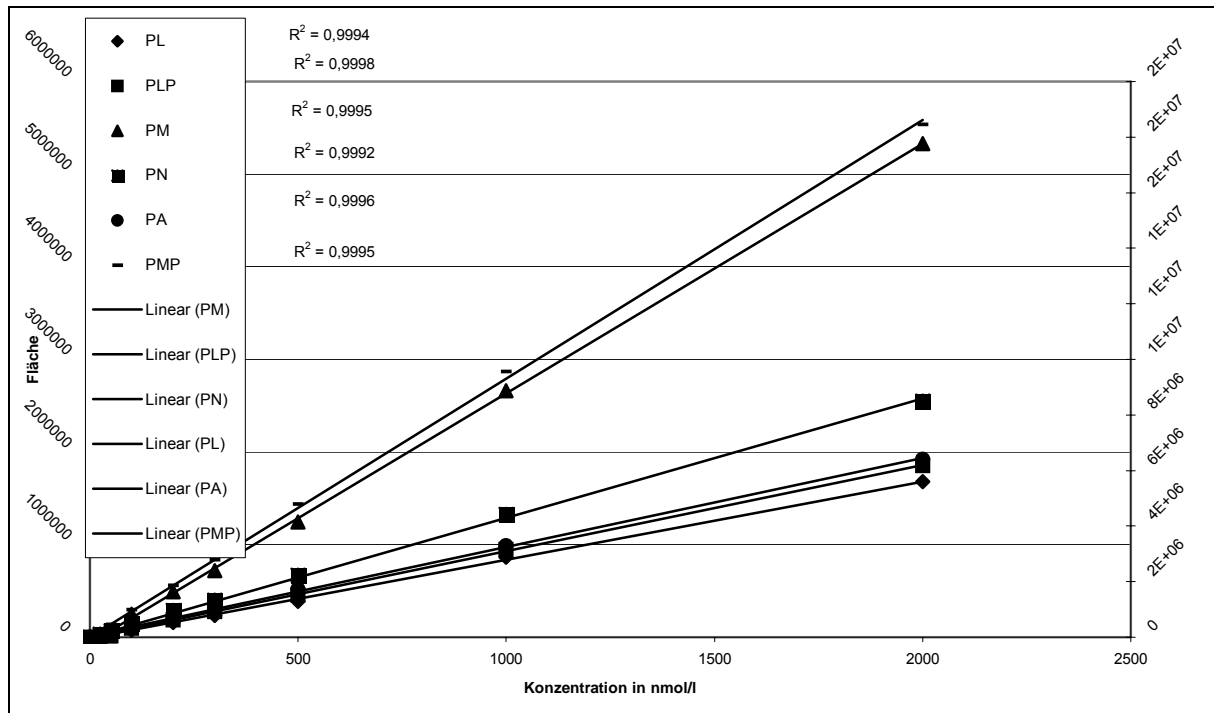


Abbildung 3: Regressionsgerade der B<sub>6</sub>-Vitameren

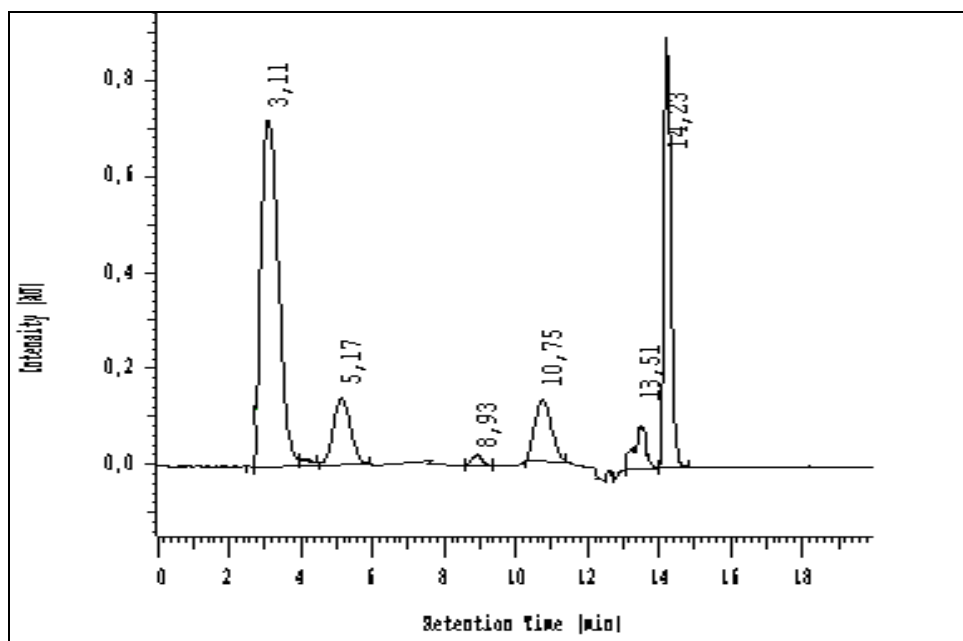


Abbildung 4: Chromatogramm eines wässrigen Vitamin B<sub>6</sub>-Standards  
(Retentionszeiten: 3,11 min PMP, 5,17 min PLP, 8,93 min PA, 10,75 min PL, 13,51 min PN, 14,23 min PM)

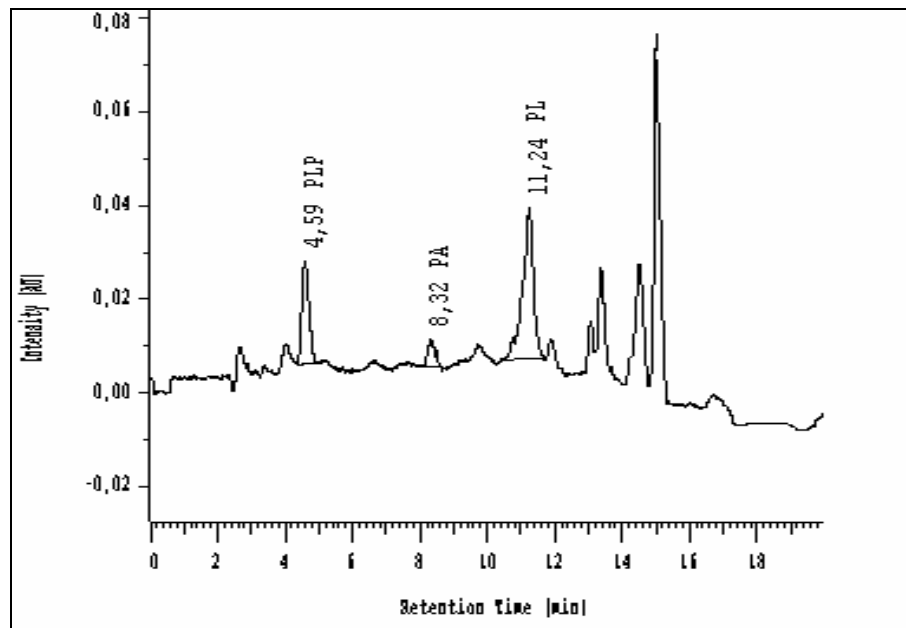


Abbildung 5: Chromatogramm einer Plasmaprobe einer Normalperson

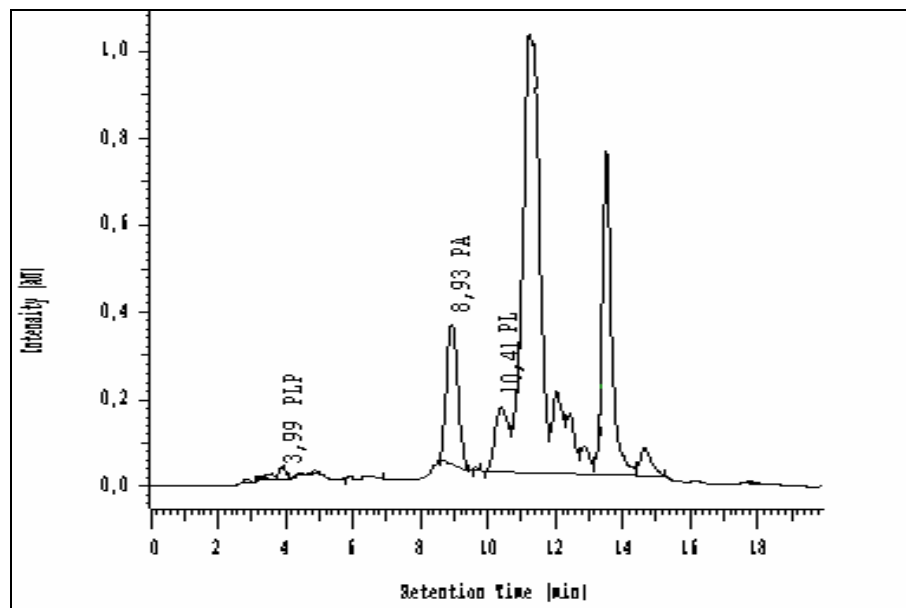


Abbildung 6: Chromatogramm einer Plasmaprobe eines Dialysepatienten

### 3.4 Probanden

Normalkollektiv:

Ein Teil des Normalkollektiv wurde aus Mitarbeitern der Klinik für Innere Medizin Jena und des Instituts für Ernährungswissenschaften rekrutiert. Ein weiterer Teil wurde von Frau PD Dr. Dierkes aus Magdeburg zur Verfügung gestellt. Die Blutentnahmen erfolgten morgens nüchtern. Das Blut wurde sofort aufgearbeitet und bei  $-80^{\circ}\text{C}$  bis zur Analyse gelagert.

Bei dieser Temperatur war nach 10 Wochen keine Veränderung der PLP-Gehalte zu beobachten, während bei einer Lagerung bei  $-18^{\circ}\text{C}$  nach 30 Tagen eine kontinuierliche Abnahme festzustellen war. (Leinert 1983b)

In Tabelle 5 sind einige Kennzahlen des Normalkollektivs zusammengefasst.

Tabelle 5: Alter, BMI und Serumkreatininkonzentrationen des Normalkollektivs

	MÄNNER	FRAUEN	GESAMT
Anzahl	57	84	141
Alter in Jahren (95 % - CI)	$54,2 \pm 17,9$ (49,6 – 59,0)	$54,1 \pm 15,6$ (50,7 – 57,4)	$54,3 \pm 16,5$ (51,6 – 57,1)
BMI in $\text{kg/m}^2$ (95 % - CI)	$25,5 \pm 2,2$ (24,7 – 26,3)	$26,1 \pm 4,0$ (24,8 – 27,3)	$25,9 \pm 3,3$ (25,6 – 26,6)
Serumkreatinin in $\mu\text{mol/l}$ (95 % - CI)	$85,4 \pm 17,4$ (79,0 – 91,8)	$69,9 \pm 11,27$ (66,4 – 73,4)	$76,6 \pm 16,0$ (72,9 – 80,3)

#### Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz, Dialysepatienten, Nierentransplantierte:

Es wurden Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz, Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz und Dialysetherapie und Patienten nach Nierentransplantation in die Studie eingeschlossen. Die Blutabnahmen erfolgen morgens nüchtern, bei Dialysepatienten vor der Dialyse. Das Blut wurde im Anschluss aufgearbeitet und bei  $-80^{\circ}\text{C}$  bis zur Analyse gelagert.

In der Tabelle 6 sind anthropometrische und Labordaten der 48 Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz dargestellt.



Tabelle 6: Anthropometrische und Labordaten der Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz

	MÄNNER	FRAUEN	GESAMT
Anzahl	33	15	48
Alter in Jahren (95 % - CI)	53,1 ± 12,1 (48,7 – 57,5)	68,1 ± 10,7 (62,1 – 74,0)	58,0 ± 13,4 (54,1 – 61,9)
BMI in kg/m <sup>2</sup> (95 % - CI)	27,9 ± 5,0 (26,1 – 29,0)	26,6 ± 5,2 (23,7 – 29,5)	27,5 ± 5,0 (26,0 – 28,9)
Plasmakreatinin in µmol/l (95 % - CI)	447 ± 409 (300 – 595)	380 ± 161 (290 – 469)	423 ± 346 (322 – 523)
Hämatokrit in % (95 % - CI)	36,4 ± 6,8 (33,7 – 39,0)	31,3 ± 7,2 (27,3 – 35,3)	34,7 ± 7,3 (32,6 – 36,8)

Es ergaben sich sowohl beim Alter als auch beim Hämatokrit signifikante Unterschiede zwischen den Geschlechtern.

Tabelle 7: Anthropometrische und Labordaten der Dialysepatienten

	MÄNNER	FRAUEN	GESAMT
Anzahl	43	29	72
Alter in Jahren (95 % - CI)	58,6 ± 12,6 (54,7 – 62,4)	63,5 ± 11,5 (59,1 – 67,9)	60,6 ± 12,3 (57,7 – 63,5)
BMI in kg/m <sup>2</sup> (95 % - CI)	25,5 ± 4,0 (24,1 – 26,9)	25,3 ± 4,4 (23,1 – 27,5)	25,4 ± 26,6 (24,3 – 26,6)
Plasmakreatinin in µmol/l (95 % - CI)	840 ± 237 (767 - 913)	730 ± 179 (662 – 799)	796 ± 221 (744 – 848)
Hämatokrit in % (95 % - CI)	33,1 ± 4,5 (31,7 – 34,5)	31,5 ± 4,3 (29,9 – 33,1)	32,4 ± 4,4 (31,4 – 33,5)
Dialyse seit (Monate) (95 % - CI)	39 ± 25 (31 - 47)	34 ± 40 (19 - 49)	37 ± 32 (30 - 44)

In der Tabelle 7 sind die anthropometrischen und Labordaten der 72 Dialysepatienten dargestellt. Die Dialysepatienten erhielten eine perorale Vitaminsupplementation mit einer Filmtablette eines Multivitaminpräparates (Renavit®, Zusammensetzung siehe Anhang) am Dialysetag zur Nacht (i.d.R. 3-mal wöchentlich). Die Tablette enthält neben den Vitaminen B<sub>1</sub>, B<sub>2</sub>, B<sub>12</sub>, C, Nicotinamid, Panthotensäure, Folsäure und Biotin, 10 mg Vitamin B<sub>6</sub>.

In der Tabelle 8 sind die anthropometrischen und Labordaten der 38 Nierentransplantierten dargestellt.

Tabelle 8: Anthropometrische und Labordaten der Nierentransplantierten

	MÄNNER	FRAUEN	GESAMT
Anzahl	28	10	38
Alter in Jahren (95 % - CI)	48,3 ± 12,1 (43,6 – 53,0)	54,2 ± 9,9 (47,1 – 61,3)	49,9 ± 11,8 (46,0 – 53,7)
BMI in kg/m <sup>2</sup> (95 % - CI)	25,0 ± 2,8 (23,9 – 26,1)	24,3 ± 4,0 (21,4 – 27,2)	24,8 ± 3,1 (23,8 – 25,9)
Plasmakreatinin in µmol/l (95 % - CI)	164 ± 65 (139 - 190)	137 ± 79 (80 - 194)	157 ± 69 (134 – 180)
Hämatokrit in % (95 % - CI)	40,5 ± 6,8 (37,9 – 43,2)	34,5 ± 3,9 (31,7 – 37,3)	39,0 ± 6,7 (36,7 – 41,2)
Transplantation vor Monaten (95 % - CI)	42 ± 53 (21 - 62)	37 ± 39 (9 - 64)	40 ± 49 (24 – 57)

Die Hämatokritwerte unterscheiden sich zwischen den Geschlechtern signifikant.

#### Kinetik des Vitamin-B<sub>6</sub>-Präparats:

In einer Untersuchung der Bioverfügbarkeit verschiedener Vitamin-B<sub>1</sub>-Derivate bei Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz wurde ein Multivitaminpräparat verwendet, welches unter anderem 100 mg Vitamin B<sub>6</sub> enthielt. Aus dieser Studie wurden

Proben für die Ermittlung der Vitamin-B<sub>6</sub>-Kinetik bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz bereitgestellt. Die Grunddaten der teilnehmenden Patienten sind in Tabelle 9 dargestellt.

Der zeitliche Ablauf der Blutprobenentnahme war folgendermaßen festgelegt: unmittelbar vor der Applikation sowie 0,5 /0,75 /1 /1,5 /2 /3 /4 /6 /8 /10 und 24 Stunden nach Applikation. Nach der letzten Blutabnahme am nächsten Morgen erfolgte die reguläre Dialysebehandlung der Patienten.

Tabelle 9: Grunddaten der Patienten für die Untersuchung der Kinetik des Vitamin B<sub>6</sub>-Präparates

Anzahl	20
Alter in Jahren	54,8 ± 8,4
(95 % - CI)	50,8 – 58,7
BMI in kg/m <sup>2</sup>	25,7 ± 2,2
(95 % - CI)	24,7 – 26,7
Plasmakreatinin in µmol/l	876 ± 151
(95 % - CI)	805 – 946
Hämatokrit in %	32,0 ± 4,1
(95 % - CI)	30,1 – 33,9
Dialyse seit (Monate)	39,0 ± 30,7
(95 % - CI)	24,6 – 53,3

#### Veränderung der Vitamin-B<sub>6</sub>-Spiegel durch eine Dialyse:

Aus dem örtlichen KfH wurden Dialysepatienten für Untersuchungen verschiedener Metabolite des Homocystein-Stoffwechsels rekrutiert. Die Blutentnahmen erfolgten direkt vor und nach der Dialysebehandlung, wurden sofort aufgearbeitet und bis zu Analyse bei – 80°C gelagert. In der Tabelle 10 sind die Grunddaten für die Dialysepatienten dargestellt.

Tabelle 10: Anthropometrische und physiologische Daten der Dialysepatienten

Anzahl	19
Alter in Jahren (95 % - CI)	58,3 ± 14,6 51,3 – 65,4
BMI in kg/m <sup>2</sup> (95 % - CI)	23,7 ± 2,7 22,2 – 25,3
Plasmakreatinin in µmol/l (95 % - CI)	782 ± 183 612 – 951
Hämatokrit in % (95 % - CI)	31,8 ± 4,1 29,9 – 33,8
Dialyse seit (Monate) (95 % - CI)	44,7 ± 32,1 28,8 – 60,7

### 3.5 Auswertung

Die deskriptive Statistik umfasste Mittelwert, geometrisches Mittel, Standardabweichung, Median und 95 % - Konfidenzintervall. Alle Variablen wurden vor der Anwendung anschließender statistischer Verfahren auf ihre Normalverteilung mit Hilfe des Kolmogorov-Smirnov-Anpassungstests überprüft. Sofern nicht anders angegeben, erfolgte bei Normalverteilung der anschließende Gruppenvergleich unter Verwendung des Student'schen t-Tests (zweiseitige Fragestellung), im Falle nicht normalverteilter Variablen mit Hilfe des Mann-Whitney-U-Tests.

Die Erstellung von Histogrammen, Boxplots, Streudiagrammen sowie die statistischen Berechnungen erfolgten mit SPSS für Windows 10.0.5 (November 1999, SPSS Inc., Chicago)

Die Auswertung der Kinetik und ihrer Parameter erfolgte mit dem Softwarepaket TOPFIT, Version 2.

Für die Nüchternwertbereinigung der AUC wurden die individuellen Nüchternkonzentrationen, die vor der Applikation der Prüfsubstanz gemessen wurden, von den postapplikativ gemessenen Konzentrationen subtrahiert. Die AUC wurde aus den Flächeninhalten des Trapezes unter dem Polygonzug, der die Konzentrationszeitpunkte verbindet, berechnet.

## 4. Ergebnisse

### 4.1 Nüchternkonzentrationen der Vitamin B<sub>6</sub>-Vitamere in Plasma und Erythrozyten von gesunden Probanden, Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz, Dialysepatienten und Nierentransplantierten

#### 4.1.1 Normalkollektiv

Im Nachfolgenden sind die Verteilungsmuster der einzelnen Vitamere im Plasma (Tabelle 11) und in den Erythrozyten (Tabelle 12) jeweils für Männer und Frauen des Normalkollektivs gegenübergestellt.

Tabelle 11: Konzentrationen der B<sub>6</sub>-Vitamere im Plasma von gesunden Probanden in nmol/l (Median und Wertebereich)

		MÄNNER	FRAUEN	GESAMT
Plasma	PLP	93 11,9 – 1287	66 14,8 - 1499	76 11,9 - 1499
	4-PA	43,6 3,7 – 422	30,6 3,6 - 139	33,8 3,6 - 422
	PL	48,6 3,6 – 231	39,5 5,0 - 255	44,8 3,6 - 255
	PLP+PL (Vitamin B <sub>6</sub> )	140 34,6 – 1299	116 26,6 - 1554	126 26,6 - 1554

Drei der Probanden wiesen eine Plasma-PLP-Konzentration unter 20 nmol/l auf, d.h. bei 2 % des Normalkollektivs bestand nach den Kriterien von DACH und DRI eine mangelhafte Versorgungslage.

Für die Vitamere im Plasma zeigten sich große Schwankungsbereiche, mit einer Anhäufung der Konzentrationen im niedrigeren Bereich und einigen extrem hohen, aber nicht unwahrscheinlichen Konzentrationen. Die Verteilung der Messwerte für die Vitamere ist in Abbildung 7 dargestellt.

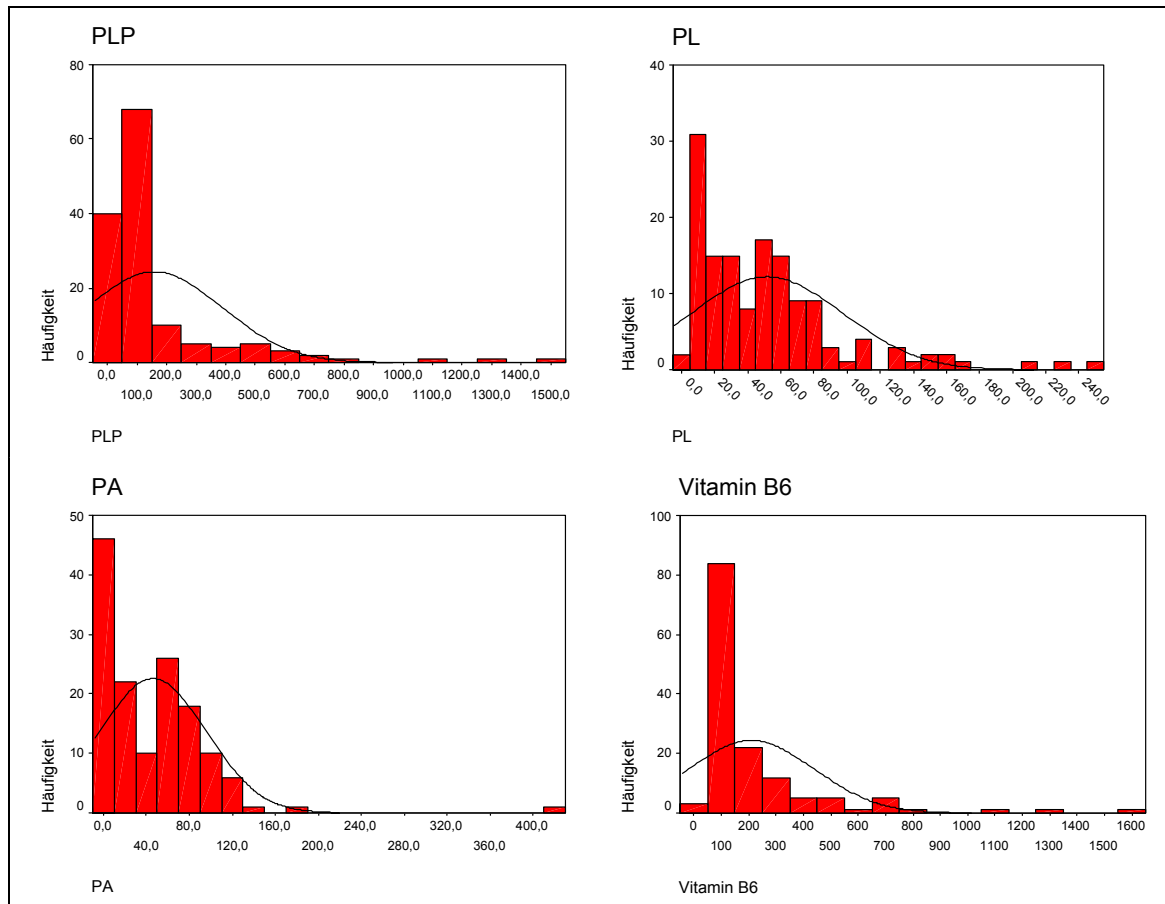


Abbildung 7: Verteilung der Plasmakonzentrationen von PLP, PL, PA und Vitamin B<sub>6</sub> beim Normalkollektiv in nmol/l

Tabelle 12: Konzentrationen der B<sub>6</sub>-Vitamere in Erythrozyten von gesunden Probanden in nmol/l (Median und Wertebereich)

		MÄNNER	FRAUEN	GESAMT
Erythrozyten	PMP	6,6	6,7	6,7
		4,2 – 8,6	5,2 – 8,2	4,2 – 8,6
	PLP	90,9	104	99,5
		66,5 - 137	61,1 - 162	61,1 - 162
	PL	52,6	73,8	73,4
		53,7 – 94,1	23,4 – 118,1	23,4 – 118,2
	PMP+PLP+PL	167,3	187,3	183,6
	(Vitamin B <sub>6</sub> )	136,7 – 195,0	124,6 – 242,1	124,6 – 242,1

In den Erythrozyten waren geringere Schwankungen der Werte zu finden, extrem große Konzentrationen traten nicht auf. Die Verteilung der Häufigkeiten der Messwerte ist in Abbildung 8 dargestellt.

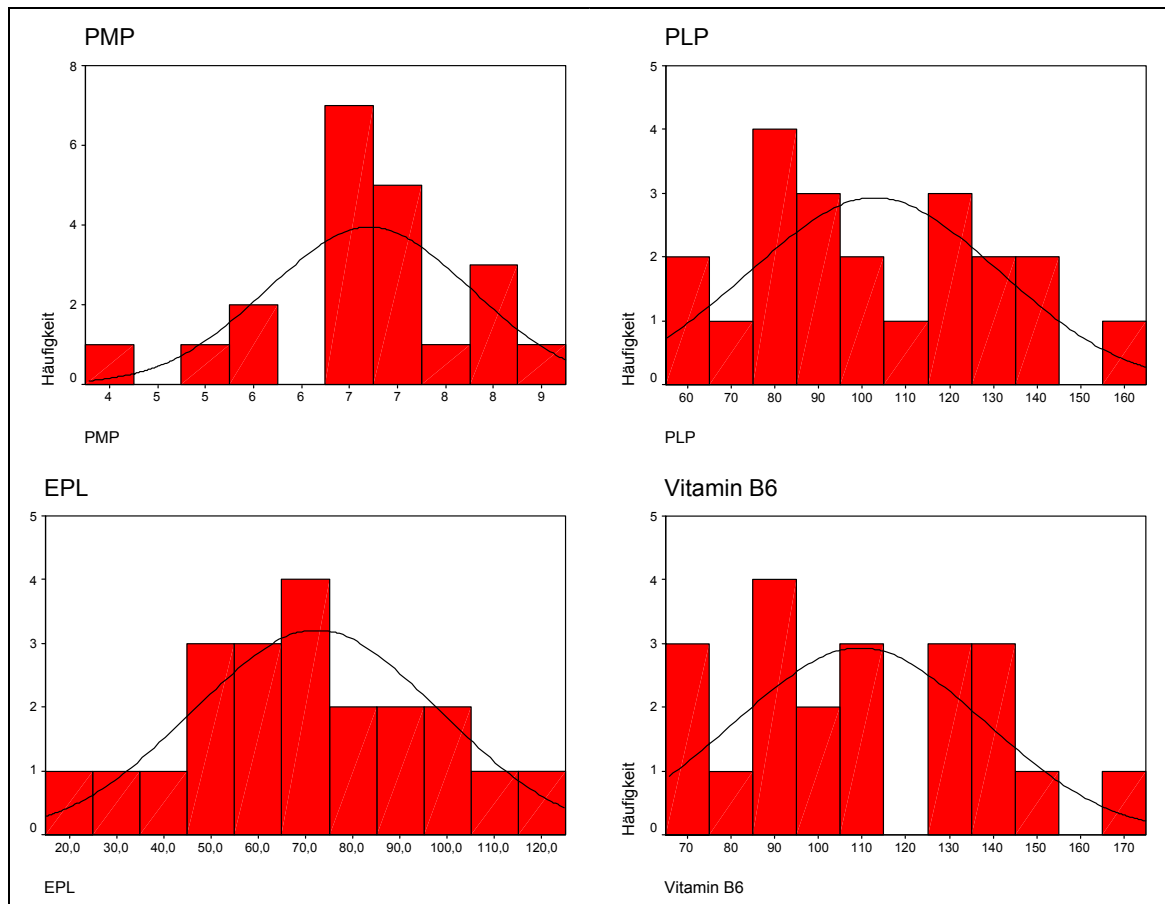


Abbildung 8: Verteilung der Erythrozytenkonzentrationen von PMP, PLP, PL und Vitamin B<sub>6</sub> beim Normalkollektiv in nmol/l

Zwischen den Geschlechtern ließen sich durch die großen Schwankungen keine signifikanten Unterschiede bei den einzelnen Vitaminen finden. In der Literatur beschriebene geringere Plasmakonzentrationen an PLP bei Frauen konnten nur als Trend bestätigt werden ( $p=0,088$ ).

Es ergab sich ein negativer Zusammenhang zwischen dem Alter und PLP im Plasma ( $r=-0,200$ ,  $p=0,018$ ) und ein positiver zwischen Alter und PA ( $r=0,558$ ,  $p<0,001$ ) und PL ( $r=0,492$ ,  $p<0,001$ ).

Außerdem fand sich im Plasma ein signifikanter Zusammenhang zwischen PL und PA ( $r=0,529$ ,  $p<0,001$ ), der den direkten Abbau von PL zu PA durch im Plasma vorliegende Aldehyd-Dehydrogenase oder Aldehyd-Deoxidase widerspiegelte.

Die Konzentrationen von PL im Plasma und in den Erythrozyten standen ebenfalls in einem Zusammenhang ( $r=0,446$ ,  $p=0,043$ ) und verdeutlichten die Diffusion zwischen den Kompartimenten.

Zwischen PLP im Plasma und Erythrozyten fand sich kein signifikanter Zusammenhang ( $r=0,095$ ,  $p=0,681$ ).

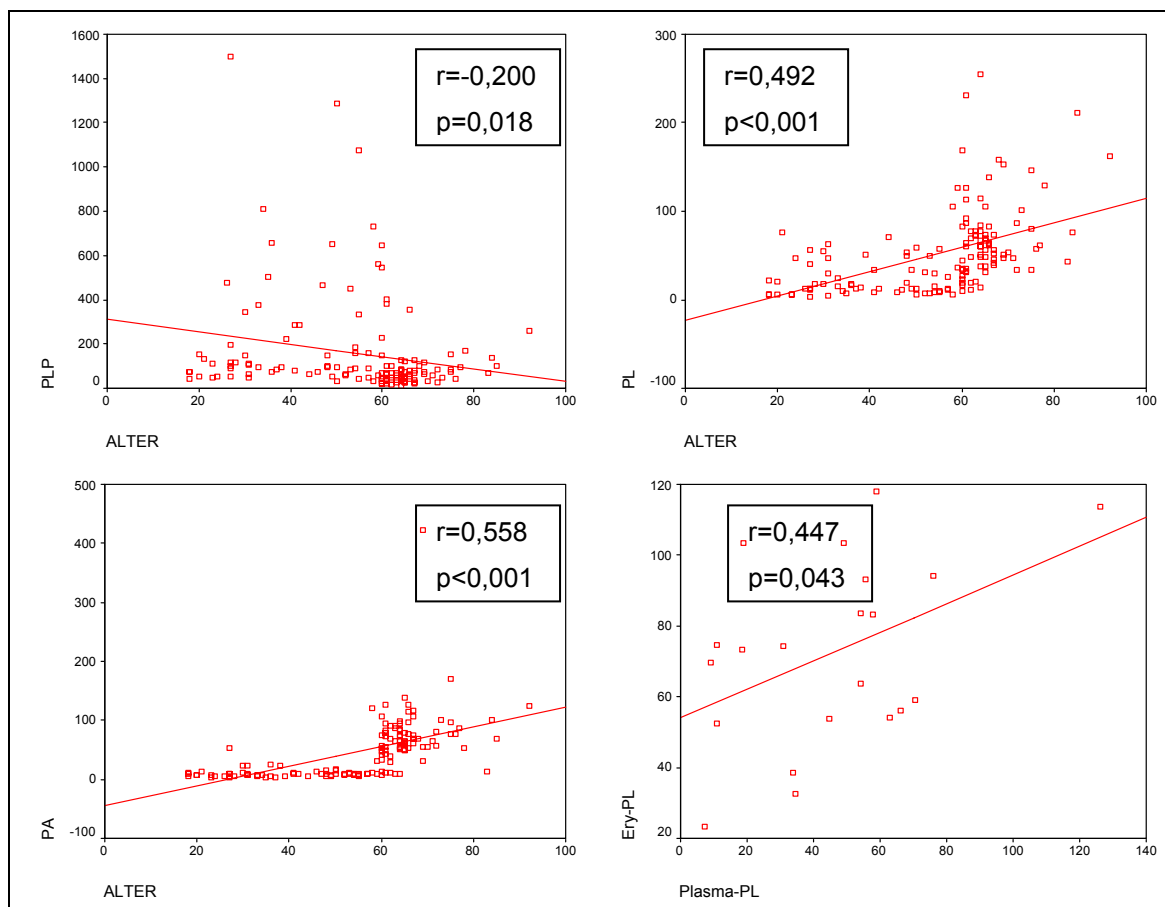


Abbildung 9: Darstellung der Zusammenhänge zwischen dem Alter und den Plasmavitameren des Normalkollektivs sowie zwischen Plasma- und Erythrozyten-PL in nmol/l

Es lagen nur von 74 Probanden Daten zu den Plasma-Kreatinin-Konzentrationen vor. Durch die geringere Datenmenge konnte nur ein signifikanter Zusammenhang



zwischen Plasma-Kreatinin und Plasma-PL gefunden werden ( $r=0,319$ ,  $p=0,006$ ), während zu den anderen Vitameren keine Beziehung bestand.

#### 4.1.2 Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz

In Tabelle 13 sind die Plasma-Konzentrationen und in Tabelle 14 die Erythrozyten-Konzentrationen der B<sub>6</sub>-Vitamere für Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz dargestellt.

Tabelle 13: Konzentrationen der B<sub>6</sub>-Vitamere im Plasma von Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz in nmol/l (Median und Wertebereich)

		MÄNNER	FRAUEN	GESAMT
Plasma	PLP	191	255	209
		17,9 - 6322	48,3 - 1325	17,9 - 6322
	4-PA	246	333	259
		63,4 - 2270	75,9 - 1390	63,4 - 2270
	PL	297	282	285
		117 - 1138	82,2 - 1945	82,2 - 1945
	PLP + PL (Vitamin B <sub>6</sub> )	467	543	515
		173 - 7459	215 - 2697	173 - 2697

Einer der Patienten wies eine geringere PLP-Plasmakonzentration als 20 µmol/l auf.

Auch hier waren im Plasma große Schwankungen bei den Konzentrationen der einzelnen Vitamere zu finden, die in Abbildung 10 dargestellt sind. Die Konzentrationen sowohl von PLP, PL, PA als auch von PLP+PL (Vitamin B<sub>6</sub>) unterschieden sich signifikant von den Konzentrationen des Normalkollektivs. Alle Vitamere lagen im Mittel bei den Patienten mit Niereninsuffizienz höher als bei den Kontrollen.

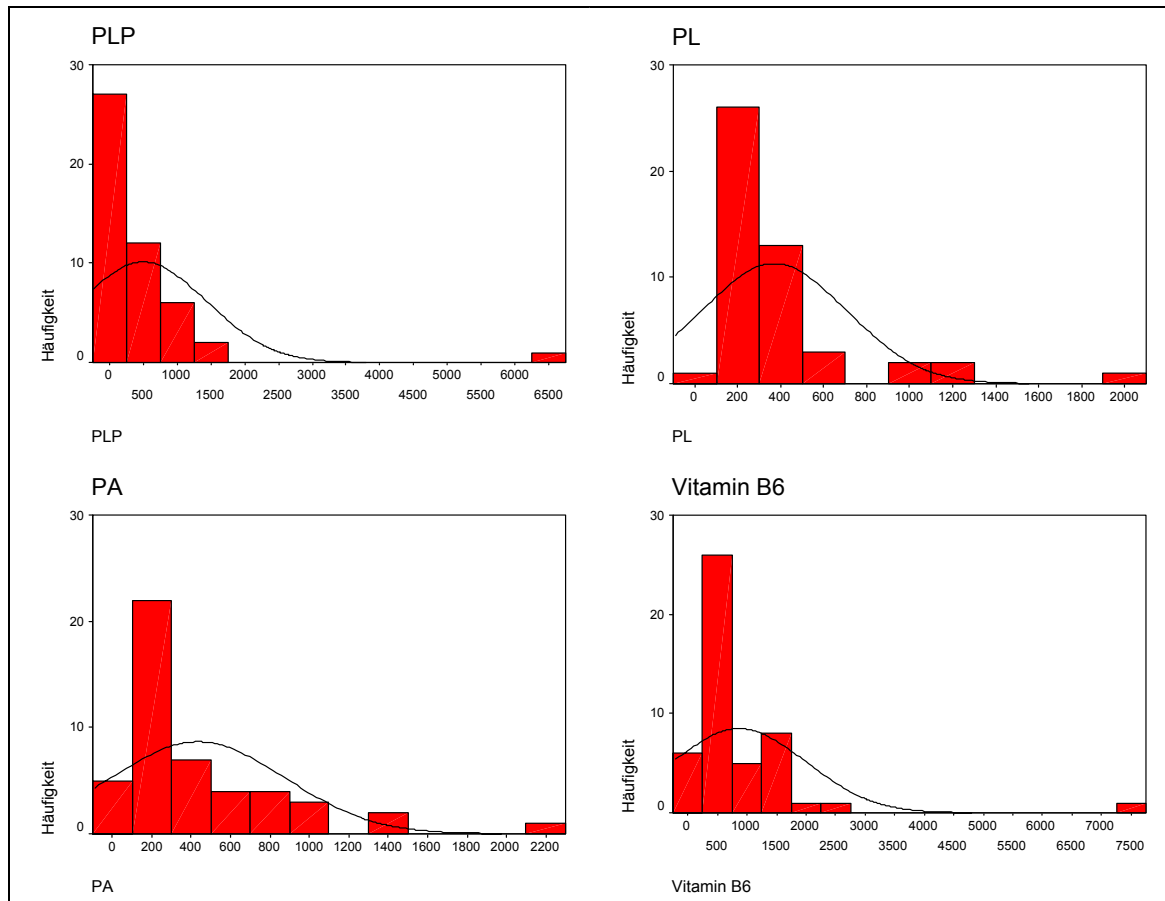


Abbildung 10: Verteilung der Plasmakonzentrationen von PLP, PL, PA und Vitamin B<sub>6</sub> bei den Niereninsuffizienten in nmol/l

Tabelle 14: Konzentrationen der B<sub>6</sub>-Vitamere in Erythrozyten von Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz in nmol/l (Median und Wertebereich)

		MÄNNER	FRAUEN	GESAMT
Erythrozyten	PMP	7,7 3,7 – 32,0	9,0 3,9 – 46,1	8,1 3,7 – 46,1
	PLP	244 106 – 342	251 123 - 430	251 106 – 430
	PL	37,2 8,6 – 75,1	43,9 20,3 - 150	41,9 8,6 – 150
	4-PA	10,0 3,0 – 102	14,5 4,2 – 134	11,0 3,0 – 134
	PMP + PLP + PL (Vitamin B <sub>6</sub> )	305 152 – 409	305 178 - 600	306 152 - 600

Bei allen Vitameren fanden sich keine statistischen Unterschiede zwischen den Geschlechtern.

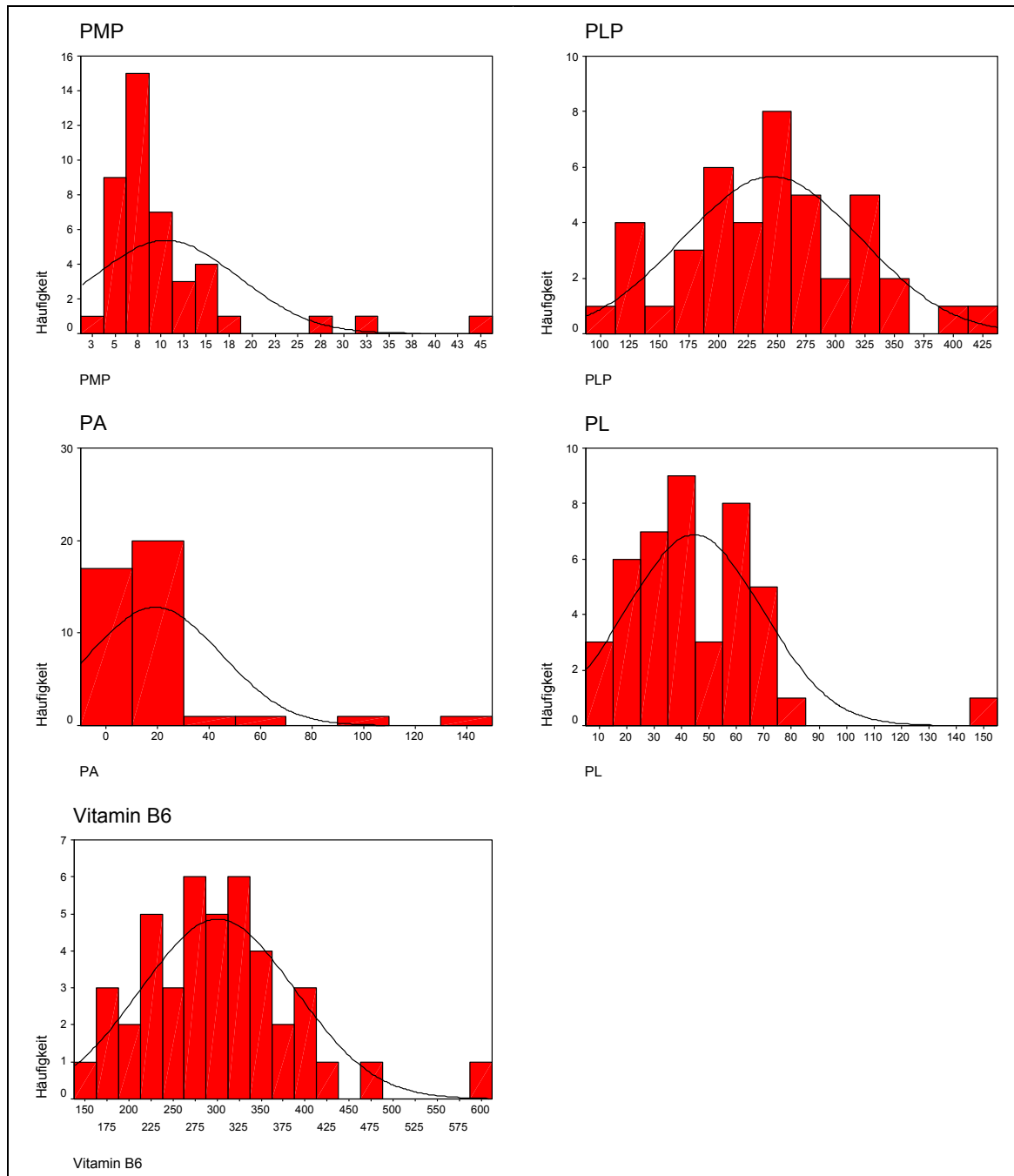


Abbildung 11: Verteilung der Erythrozytenkonzentrationen von PMP, PLP, PL, PA und Vitamin B<sub>6</sub> bei den Niereninsuffizienten in nmol/l

In den Erythrozyten waren die Schwankungen der einzelnen Messwerte nicht so groß wie im Plasma (Abbildung 11). Die Konzentrationen von PMP, PLP, PL und

PLP+PL+PMP (Vitamin B<sub>6</sub>) unterschieden sich signifikant von den Konzentrationen des Normalkollektivs und lagen im Mittel höher.

Wie bei den gesunden Kontrollen fand sich ein signifikant positiver Zusammenhang zwischen den Plasmakonzentrationen von PL und PA ( $r=0,453$ ,  $p=0,001$ ) und außerdem zwischen PLP und PL ( $r=0,409$ ,  $p=0,004$ ).

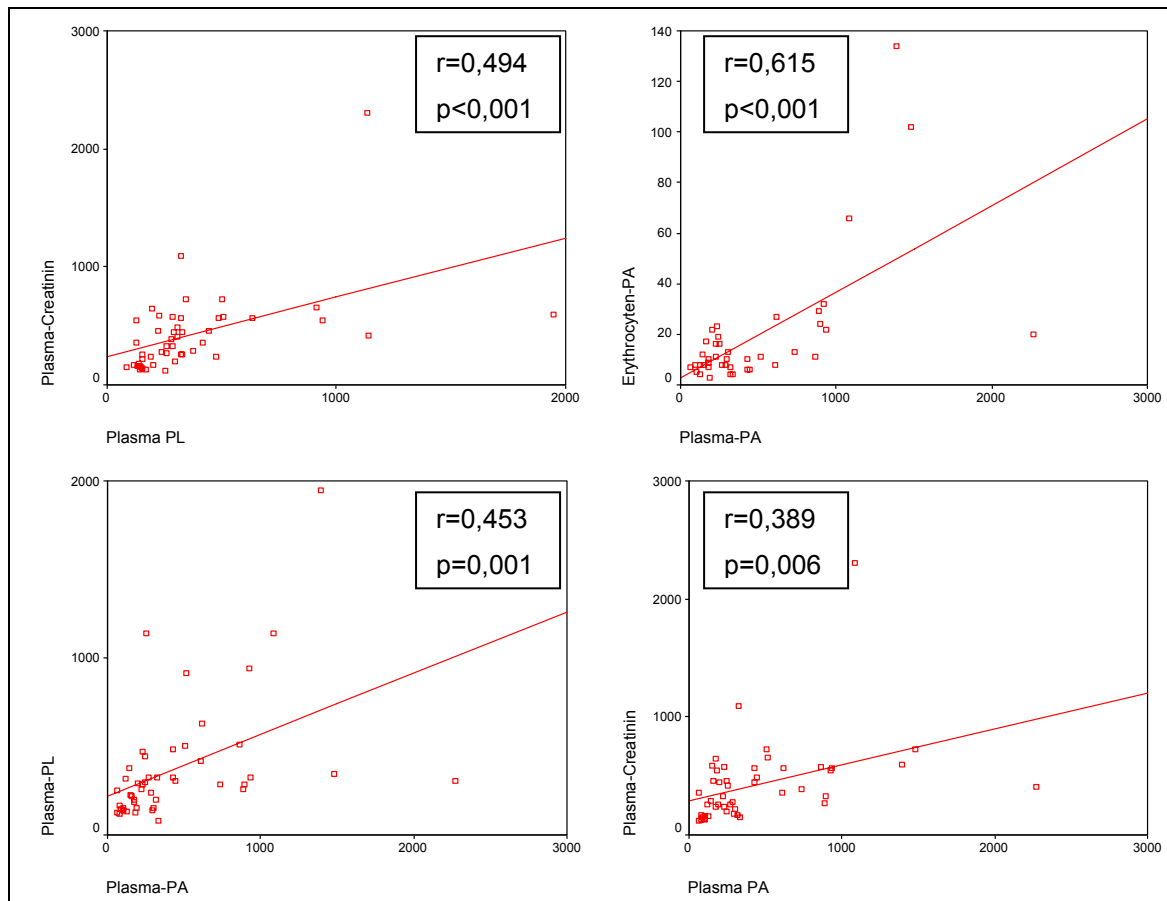


Abbildung 12: Zusammenhänge zwischen Plasma-Kreatinin und B<sub>6</sub>-Vitameren bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz in nmol/l

Eine Korrelation zwischen den einzelnen Vitameren und dem Alter war in dieser Patientengruppe nicht nachzuweisen (außer bei PA in Plasma und Erythrozyten), da unter anderem die Probandenzahl sowie die Spannweite des Alters bei den Patienten geringer waren.

PA korrelierte positiv mit dem Plasma-Kreatinin ( $r=0,389$ ,  $p=0,006$ ), ebenso PL ( $r=0,494$ ,  $p<0,001$ ). Die erhöhten Plasma-PL-Konzentrationen korrelierten mit den Erythrozyten-PL-Konzentrationen ( $r=0,300$ ,  $p=0,05$ ), den Erythrozyten-PA-Konzentrationen ( $r=0,691$ ,  $p<0,000$ ). Wie schon bei den gesunden Kontrollen korrelierten Plasma-PL und Plasma-PA ( $r=0,453$ ,  $p<0,001$ ).

#### 4.1.3 Dialysepatienten

In Tabelle 15 sind die Plasma-Konzentrationen und in Tabelle 16 die Erythrozyten-Konzentrationen der B<sub>6</sub>-Vitamine für Dialysepatienten dargestellt.

Tabelle 15: Konzentrationen der B<sub>6</sub>-Vitamine im Plasma der Dialysepatienten in nmol/l (Median und Wertebereich)

		MÄNNER	FRAUEN	GESAMT
Plasma	PLP	50,0	67,0	58,5
		23,0 - 449	9,2 - 276	9,2 - 449
	4-PA	6640	7374	6902
		1269 - 8341	2209 - 83536	1269 - 83536
	PL	1209	749	830
		81 - 5395	15 - 3665	15 - 5395
	PLP + PL	1258	804	916
	(Vitamin B <sub>6</sub> )	141 - 5467	108 - 3810	108 - 5467

Kein Patient wies eine Plasma-PLP-Konzentration unter 20 nmol/l auf.

Die Plasma-Konzentrationen von PLP, PL, PA und PLP+PL (Vitamin B<sub>6</sub>) unterschieden sich signifikant von denen des Normalkollektivs und auch von denen der Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz. Die PLP-Konzentrationen waren niedriger und die PA-, PL- und PLP+PL-Konzentrationen sind höher.

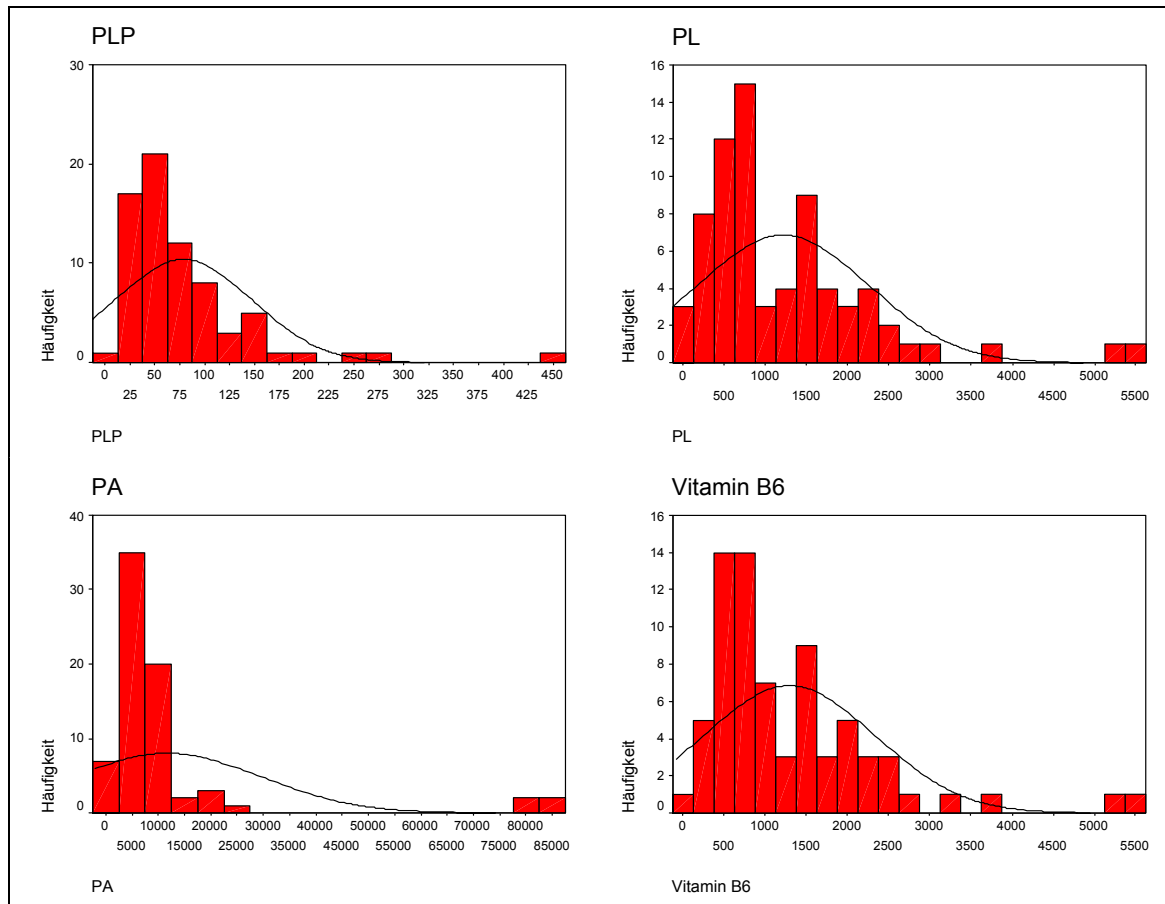


Abbildung 13: Verteilung der Plasmakonzentrationen von PLP, PL, PA und Vitamin B<sub>6</sub> bei den Dialysepatienten in nmol/l

Tabelle 16: Konzentrationen der B<sub>6</sub>-Vitamere in Erythrozyten der Dialysepatienten in nmol/l (Median und Wertebereich)

		MÄNNER	FRAUEN	GESAMT
Erythrozyten	PMP	18,0 6,0 – 139	19,1 9,2 – 123	18,5 6,0 – 139
	PLP	201 59 – 1222	223 53 – 1187	215 53 - 1222
	PL	246 88 – 1422	268 169 – 888	258 88 - 1422
	4-PA	1078 258 – 51497	982 412 – 50362	1050 258 – 51497
	PMP + PLP + PL (Vitamin B <sub>6</sub> )	439 156 – 2354	560 270 – 1920	492 156 - 2354

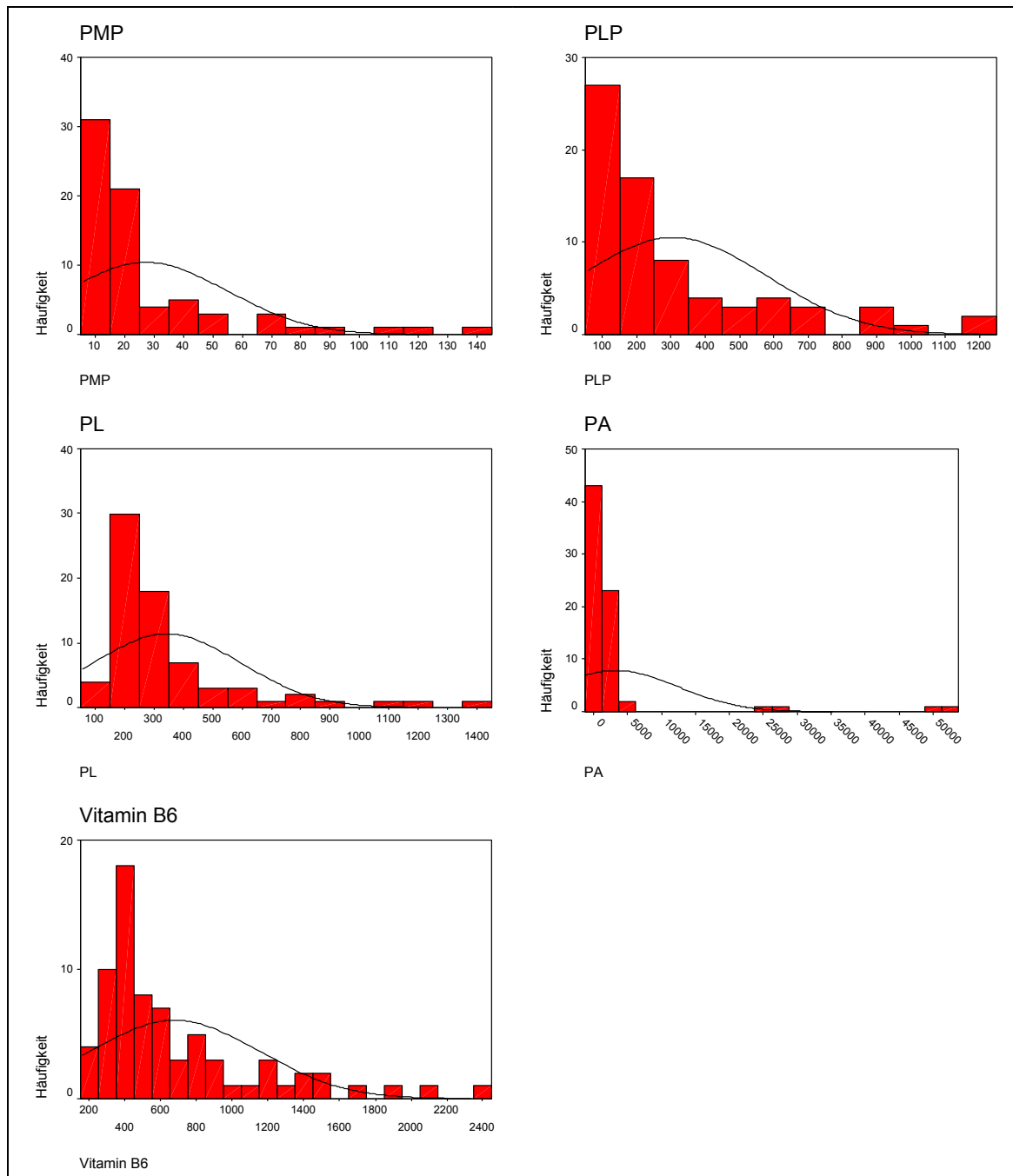


Abbildung 14: Verteilung der Erythrozytenkonzentrationen von PMP, PLP, PL, PA und Vitamin B<sub>6</sub> bei den Dialysepatienten in nmol/l

In den Erythrozyten waren die Schwankungen der einzelnen Messwerte nicht so groß wie im Plasma (Abbildungen 13 und 14). In den Erythrozyten lagen signifikant höhere PMP-, PLP-, PL-, PA- und PMP+PLP+PA-Konzentrationen im Vergleich zum Normalkollektiv vor. Auch im Vergleich zu den Niereninsuffizienten lagen signifikant

höhere Konzentrationen für PMP, PL und PA vor. Die Konzentrationen von PLP in den Erythrozyten unterschieden sich zwischen den Niereninsuffizienten und den Dialysepatienten nicht.

Eine Korrelation zwischen den einzelnen Vitameren und dem Alter fand sich bei den Dialysepatienten nicht. Ein Zusammenhang zwischen Plasma-Kreatinin und Plasma-PA konnte nicht gefunden werden. Der Plasma-Kreatinin-Gehalt stellt bei terminal Niereninsuffizienten kein Maß für die Nierenfunktion dar, und ist durch die Dialyse kurzfristigen Änderungen unterworfen.

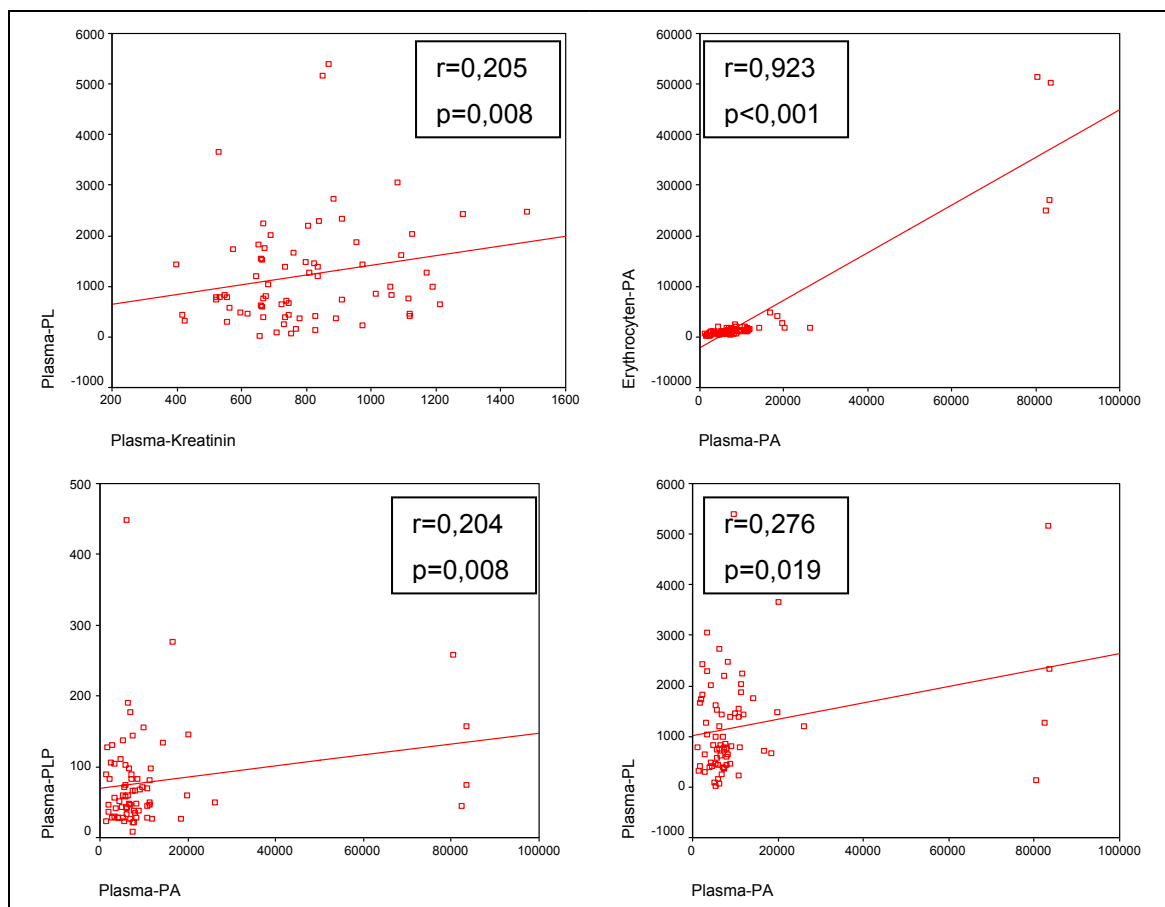


Abbildung 15: Zusammenhänge zwischen Plasma-Kreatinin und B<sub>6</sub>-Vitameren bei Dialysepatienten in nmol/l

Dagegen fand sich wie schon bei den Kontrollen und bei den Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz ein positiver Zusammenhang zwischen den Plasma-Konzentrationen an PL und PA ( $r=0,276$ ,  $p=0,019$ ), sowie eine Tendenz zwischen PLP und PA ( $r=0,204$ ,  $p=0,086$ ). Weitere Zusammenhänge sind in Abbildung 14



zusammengestellt. Der starke positive Zusammenhang zwischen PA im Plasma und in den Erythrozyten ( $r=0,923$ ,  $p<0,001$ ) spricht dafür, dass PA passiv durch die Erythrozytenmembran diffundieren kann. Es fand sich kein Zusammenhang zwischen den ebenfalls sehr hohen Plasma-PL- und den Plasma-PLP-Konzentrationen, den Erythrozyten-PL-Konzentrationen oder den Erythrozyten-PLP-Konzentrationen. Es konnte eine Korrelation zwischen Plasma-PL und Plasma-B<sub>6</sub> und der Zeitdauer, die der Patient mittels einer Dialyse behandelt wurde, gefunden werden (PL:  $r=0,257$ ,  $p=0,029$ ; Vitamin B<sub>6</sub>:  $r=0,255$ ,  $p=0,031$ ).

#### 4.1.4 Nierentransplantierte

In Tabelle 17 sind die Plasma-Konzentrationen und in Tabelle 18 die Erythrozyten-Konzentrationen der B<sub>6</sub>-Vitamere für Nierentransplantierte dargestellt.

Tabelle 17: Konzentrationen der B<sub>6</sub>-Vitamere im Plasma der Nierentransplantierten in nmol/l (Median und Wertebereich)

		MÄNNER	FRAUEN	GESAMT
Plasma	PLP	249	184	203
		32 – 3034	24 - 1630	4 – 3034
	4-PA	440	322	380
		35 – 4167	154 - 1186	35 – 4167
	PL	21	38	23
		4,2 – 4200	8,0 - 225	4,2 - 4200
	PLP + PL (Vitamin B <sub>6</sub> )	292	198	254
		37 – 3184	36 - 1751	36 – 3184

Kein Patient wies eine Plasma-PLP-Konzentration unter 20 nmol/l auf.

Auch hier waren im Plasma große Schwankungen bei den Konzentrationen der einzelnen Vitamere zu finden (Abbildung 16). Die Konzentrationen sowohl von PLP, PL, PA als auch von PLP+PL (Vitamin B<sub>6</sub>) unterschieden sich signifikant von den Konzentrationen des Normalkollektivs. Alle Vitamere lagen im Mittel bei den Patienten nach Nierentransplantation höher als bei den Kontrollen.

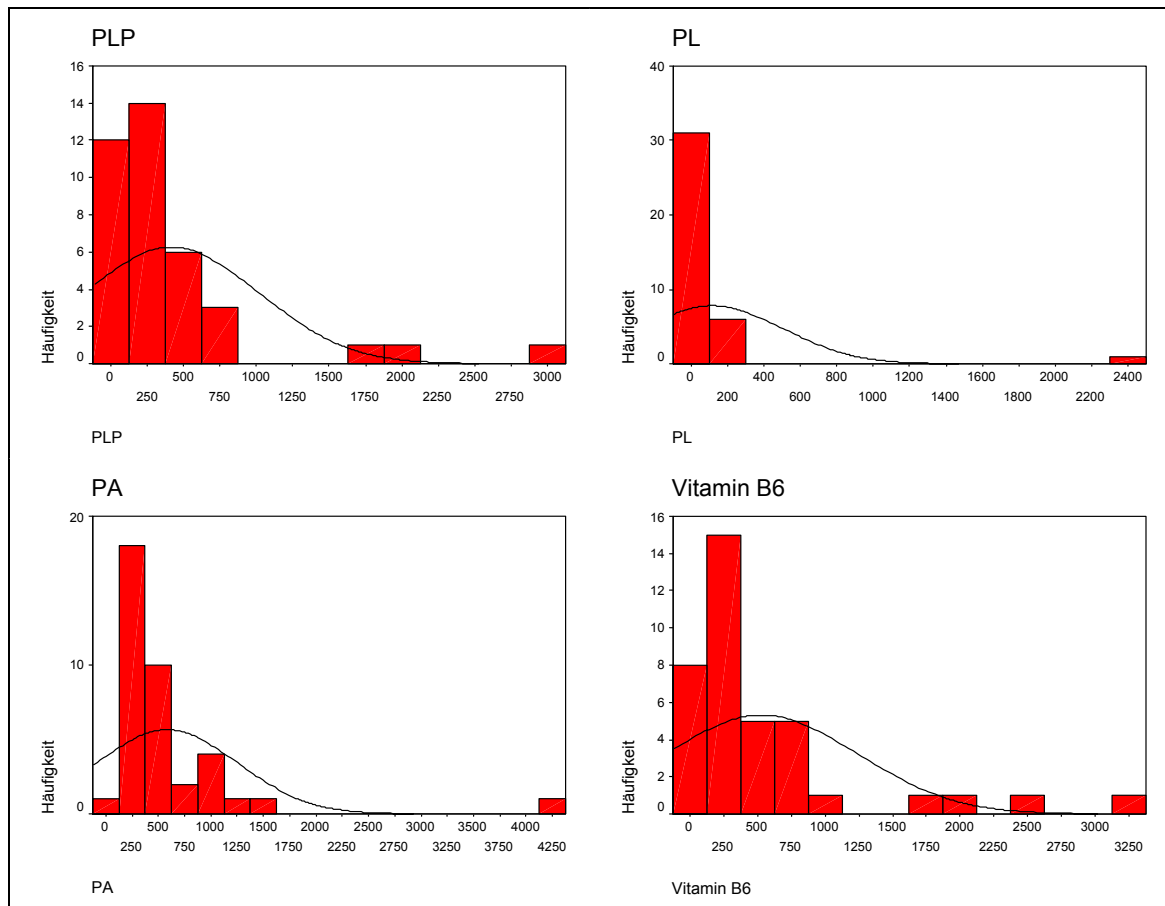


Abbildung 16: Verteilung der Plasmakonzentrationen von PLP, PL, PA und Vitamin B<sub>6</sub> bei den Nierentransplantierten in nmol/l

Die Konzentrationen von PLP im Plasma als auch in den Erythrozyten lagen bei Nierentransplantierten höher als beim Normalkollektiv, was wohl einer weiteren, teilweise eigenverantwortlichen Supplementierung geschuldet war. Die Schwankungen der Messwerte sind in Abbildung 17 dargestellt.

Tabelle 18: Konzentrationen der B<sub>6</sub>-Vitamine in Erythrozyten der Nierentransplantierten in nmol/l (Median und Wertebereich)

		MÄNNER	FRAUEN	GESAMT
Erythrozyten	PMP	48,5 28 – 107	72,5 46 - 125	49,5 49,7 – 65,9
	PLP	118 88 – 210	144 92 - 196	129 88 - 210
	PL	10,0 2,0 – 26,2	11,5 2,2 – 14,1	10,5 2,0 – 26,2
	4-PA	64,5 22 – 380	48,0 16,0 – 136	63,0 16,0 – 380
	PMP + PLP + PL (Vitamin B <sub>6</sub> )	178 139 – 304	241 151 - 290	187 139 - 304

Es fand sich nur ein Zusammenhang zwischen PA in Plasma und Erythrozyten ( $r=0,885$ ,  $p<0,001$ ). Ein Zusammenhang zwischen Plasma-PA und Plasma-Kreatinin war nicht nachweisbar.

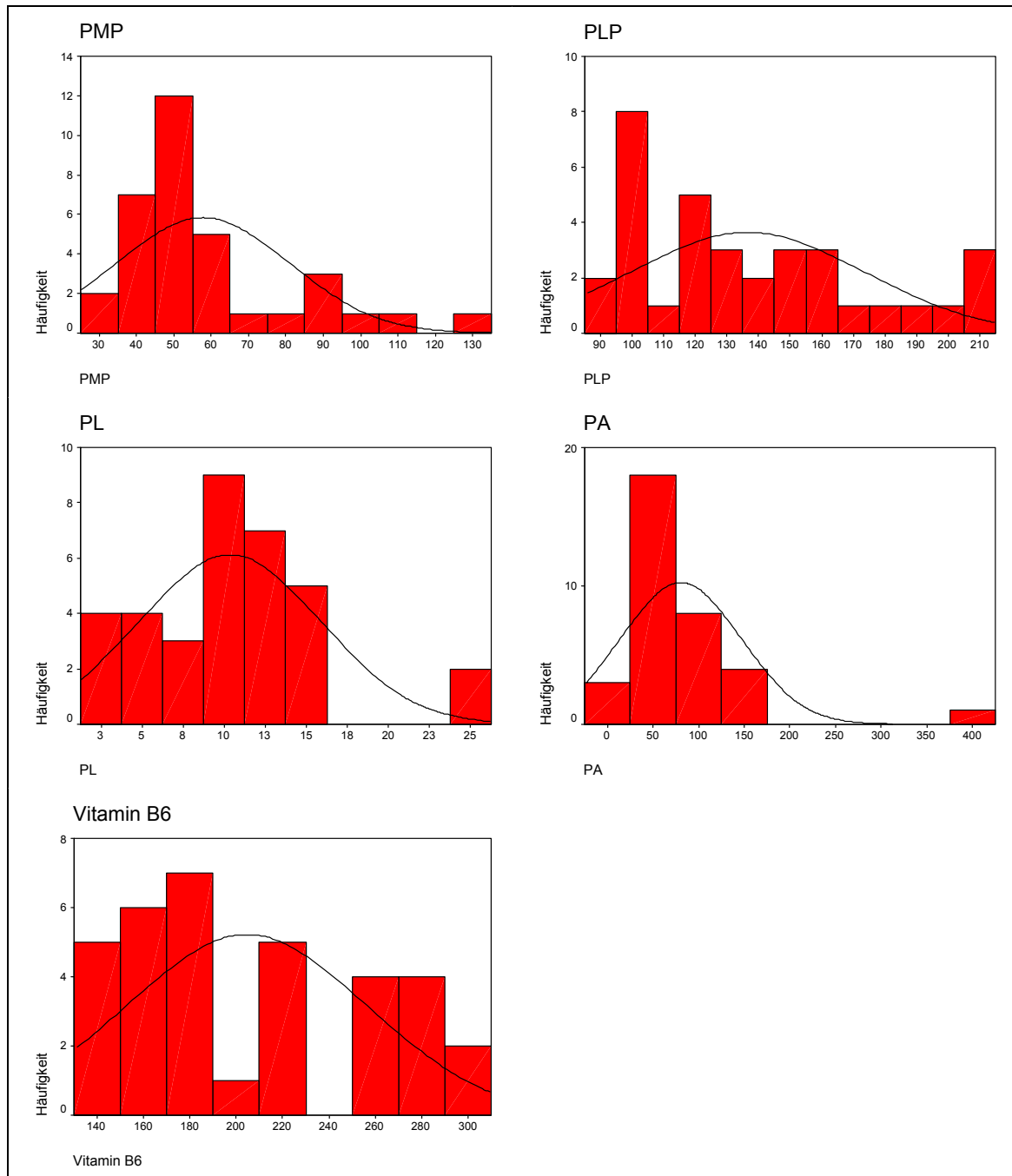


Abbildung 17: Verteilung der Erythrozytenkonzentrationen von PMP, PLP, PL, PA und Vitamin B<sub>6</sub> bei den Nierentransplantierten in nmol/l

#### 4.1.5 Vergleich der Gruppen untereinander

Die in den Tabellen für jede Gruppe aufgelisteten Ergebnisse, werden nun einander gegenübergestellt. Da die Konzentrationen um einen weiten Bereich schwankten, nicht normalverteilt waren und die Mittelwerte durch einzelne stark erhöhte Einzelwerte ungeeignet waren, werden in den nachfolgenden Tabellen und Grafiken die Mediane angegeben.

Zunächst sind die absoluten Konzentrationen der einzelnen Vitamere in Plasma und Erythrozyten in den Gruppen einander gegenübergestellt, im Anschluss das Verhältnis der Vitamere zueinander, insbesondere der Anteil des stoffwechselaktiven PLP. Als „Vitamin B<sub>6</sub>“ wird die Summe diejenigen Vitamere gewertet, die vitaminwirksam sind, also nicht PA.

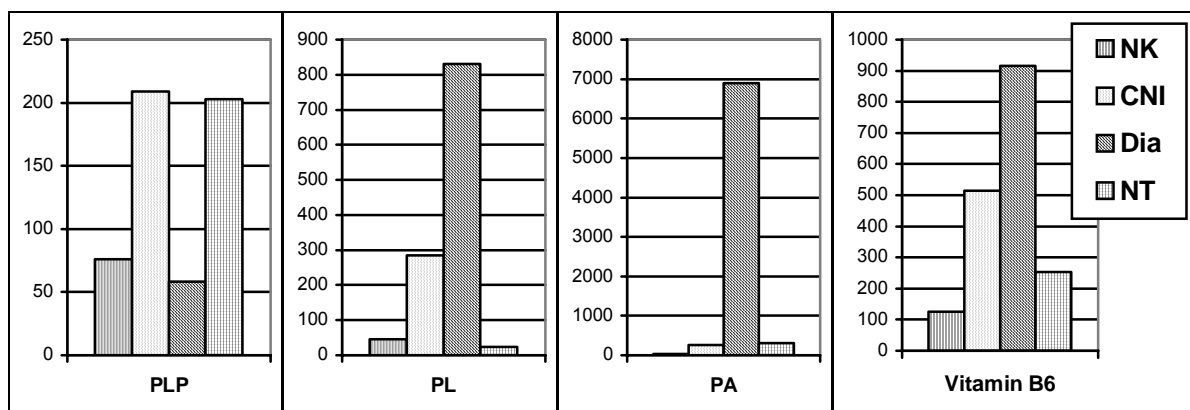


Abbildung 18: Plasmakonzentrationen der B<sub>6</sub>-Vitamere in nmol/l in den einzelnen Gruppen

Besonders auffällig waren die hohen PA- und PL-Konzentrationen im Plasma bei den Dialysepatienten. Aber auch bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz fanden sich signifikant höhere Plasma-Konzentrationen an PLP, PA und PL.

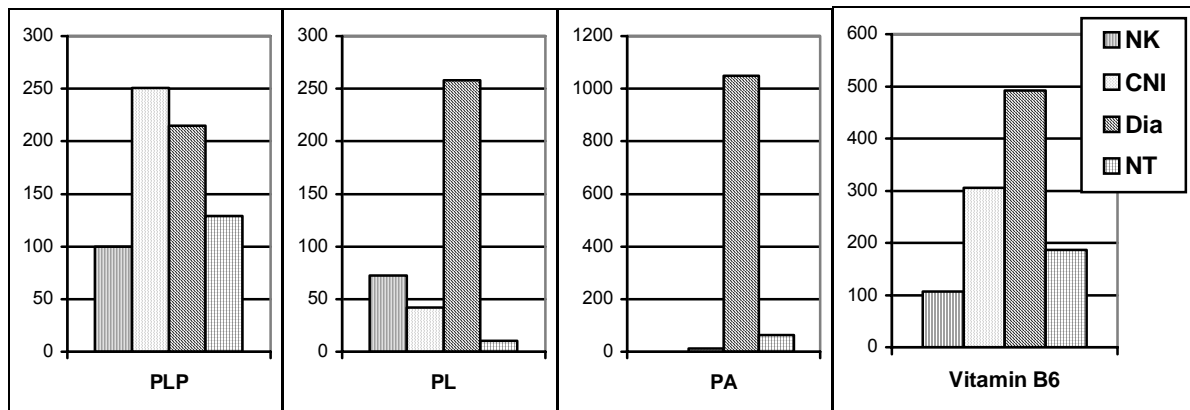


Abbildung 19: Erythrozytenkonzentrationen der B<sub>6</sub>-Vitameren in nmol/l in den einzelnen Gruppen

Auch in den Erythrozyten fand sich ein sehr unterschiedliches Verteilungsmuster zwischen den untersuchten Gruppen. Besonders auffällig waren die hohen Konzentrationen an PA bei den Dialysepatienten, die stark mit den ebenfalls sehr hohen Plasmagehalten korrelierten ( $r=0,923$ ,  $p<0,001$ ), dieser Zusammenhang fand sich auch bei den Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz und nach Nierentransplantation (siehe Kapitel 4.1.2 und 4.1.4). Aber auch die PL-Konzentrationen in Plasma waren bei den Dialysepatienten mehrfach höher als in den anderen Gruppen (Plasma: 18-fach gegenüber Kontrolle, 3-fach gegenüber Niereninsuffizienten, 35-fach gegenüber Nierentransplantierten).

Während bei den gesunden Probanden PLP den hauptsächlichen Anteil ausmachte, lagen bei Dialysepatienten mehr als 80 % der vitaminwirksamen Vitameren des Vitamin B<sub>6</sub> als PL im Plasma vor. Bei den Nierentransplantierten kehrte sich dieser Trend wieder um und PLP stellte den Hauptanteil dar.

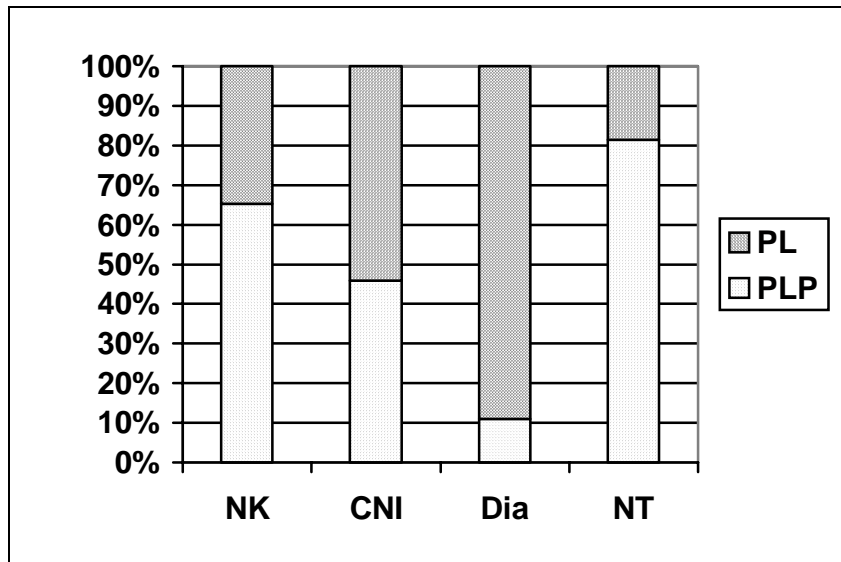


Abbildung 20: Verhältnis der vitaminwirksamen Vitamere im Plasma der einzelnen Gruppen

Auch in den Erythrozyten zeigten sich signifikant unterschiedliche Verteilungsmuster zwischen den Gruppen. Bei Dialysepatienten fanden sich sehr hohe Erythrozyten-PL-Konzentrationen, während dieser Befund bei Normalpersonen nicht und bei Nierentransplantierten nur gering nachweisbar war. PMP spielte in allen Gruppen nur eine untergeordnete Rolle.

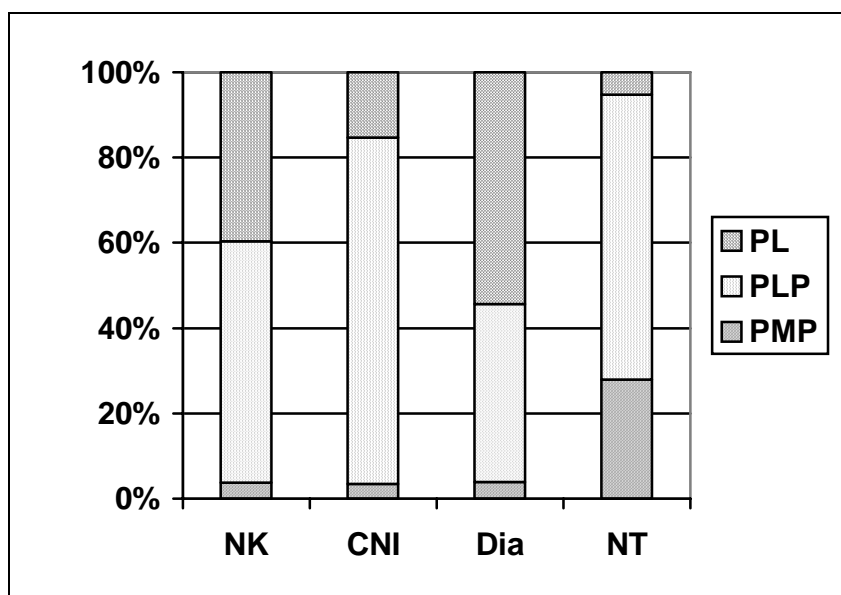


Abbildung 21: Verhältnis der vitaminwirksamen Vitamere in den Erythrozyten der einzelnen Gruppen

In allen Gruppen fand sich unabhängig von den absoluten Konzentrationen ein signifikanter Zusammenhang zwischen PA im Plasma und in den Erythrozyten (CNI:  $r=0,615$ ,  $p<0,001$ ; Dialyse:  $r=0,923$ ,  $p<0,001$ ; NT:  $r=0,885$ ,  $p<0,001$ ).

#### 4.2 Kinetik von Pyridoxin bei Dialysepatienten

Die Konzentrationen der Vitamere zu Beginn der Kinetik sind in Tabelle 19 dargestellt. Die Konzentrationen der einzelnen Vitamere entsprachen den in Kapitel 4.1.3 für Dialysepatienten ermittelten Bereichen.

Tabelle 19: Basiswerte der B<sub>6</sub>-Vitamere-Konzentrationen in Plasma und Vollblut (Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung in nmol/l)

Medium	Vitamere	Konzentration
Plasma	PLP	203 $\pm$ 124
	PL	1920 $\pm$ 1734
	PA	1424 $\pm$ 356
	Vitamin B <sub>6</sub>	2138 $\pm$ 1604
Vollblut	PLP	113,7 $\pm$ 120,3
	PL	225,6 $\pm$ 292,2
	PMP	3,0 $\pm$ 1,8
	PA	801 $\pm$ 444
	Vitamin B <sub>6</sub>	317,1 $\pm$ 305,5

Für die kinetische Auswertung wurde eine Nüchternwertbereinigung vorgenommen. Der Verlauf der Vitamerkonzentrationen im Plasma und im Vollblut ist in Abbildung 22 bis 32 dargestellt. Die individuellen Daten sind im Anhang enthalten.



Plasma-PN: PN war im Nüchtern-Plasma nicht nachweisbar, wurde nach Supplementation sehr rasch resorbiert, erreichte nach einer Stunde das Maximum und war nach zwei Stunden nicht mehr nachweisbar. Das Maximum wurde zwischen 0,75 h und 1 h mit einer mittleren Konzentration von 564 nmol/l erreicht. Der mittlere Verlauf ist in Abbildung 22 dargestellt.

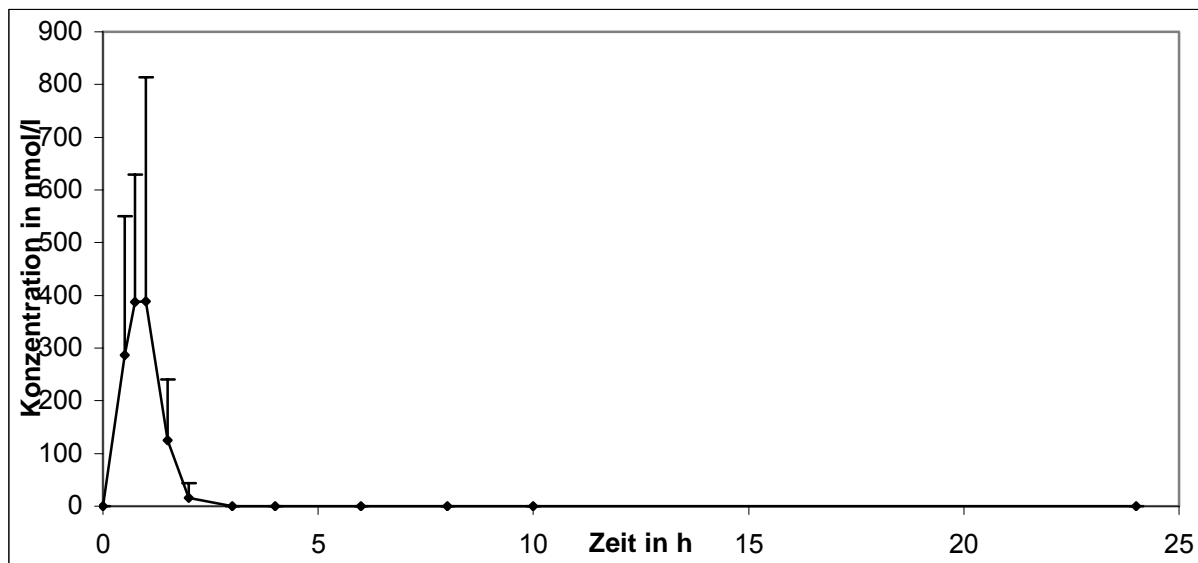


Abbildung 22: Verlauf von Plasma-PN

Plasma-PLP: Für die Berechnung der AUC von Plasma-PLP wurde eine Nüchternwertbereinigung vorgenommen. Abbildung 23 zeigt den mittleren Verlauf im Plasma. Nach der Supplementation stieg PLP im Plasma an, erreichte nach einer Stunde ein erstes Maximum bei 316 nmol/l und nach zehn Stunden ein zweites Maximum mit etwa der doppelten Nüchternkonzentration. Nach 24 Stunden waren die PLP-Konzentrationen signifikant höher als zum Zeitpunkt 0.

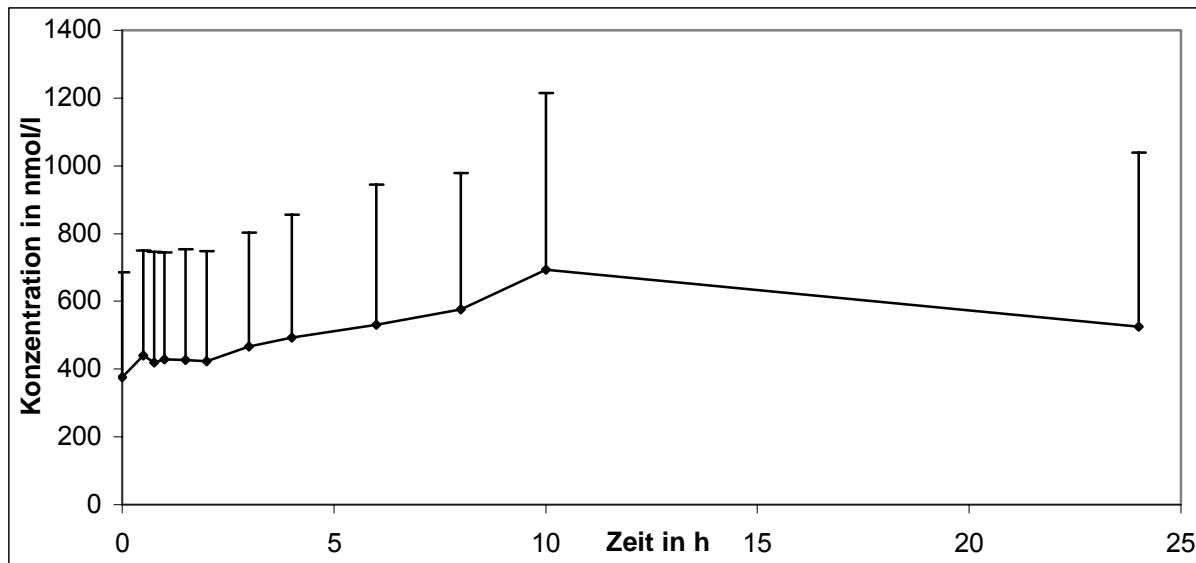


Abbildung 23: Verlauf von Plasma-PLP

Plasma-PL: Für die Berechnung der AUC von Plasma-PL wurde eine Nüchternwertbereinigung vorgenommen. Abbildung 24 zeigt den mittleren Verlauf im Plasma. Nach der Supplementation stieg PL sehr rasch an und erreichte nach zwei Stunden sein Maximum bei 2406 nmol/l. Danach erfolgte ein rascher Abfall zum Anfangsniveau.

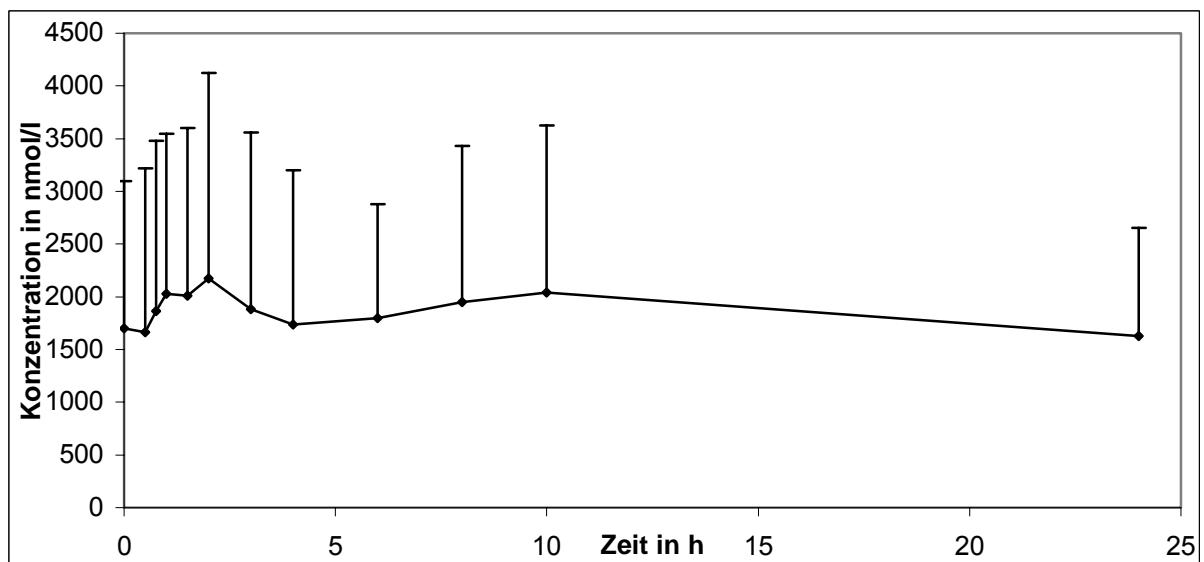


Abbildung 24: Verlauf von Plasma-PL

Plasma-PA: Für die Berechnung der AUC von Plasma-PA wurde eine Nüchternwertbereinigung vorgenommen. Abbildung 25 zeigt den mittleren Verlauf im Plasma. Nach der Supplementation stieg PA sehr rasch an und erreichte nach vier Stunden das Maximum bei 51349 nmol/l. Danach verringerten sich die Konzentrationen langsam, sie lagen nach 24 Stunden noch signifikant höher als zum Zeitpunkt 0.

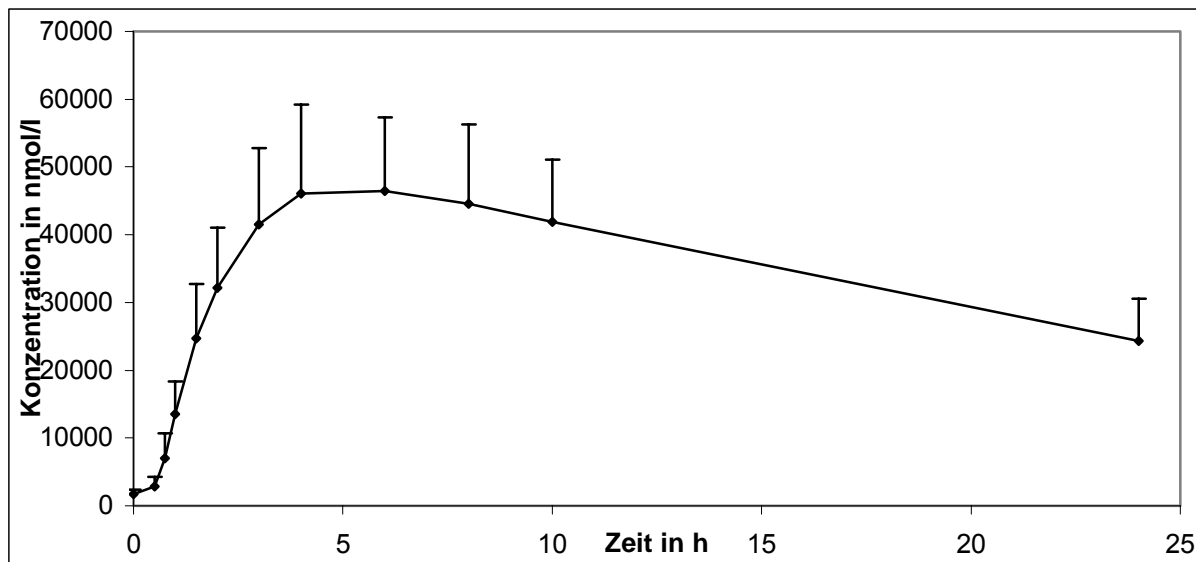


Abbildung 25: Verlauf von Plasma-PA

Plasma-Vitamin-B<sub>6</sub>: Vitamin B<sub>6</sub> als Summe der vitaminwirksamen Metabolite wird durch das mit der höchsten Konzentration vorliegende PL am stärksten geprägt und zeigt einen ähnlichen Verlauf wie Abbildung 25 mit einer Maximalkonzentration von 3259 nmol/l bei einer Stunde.

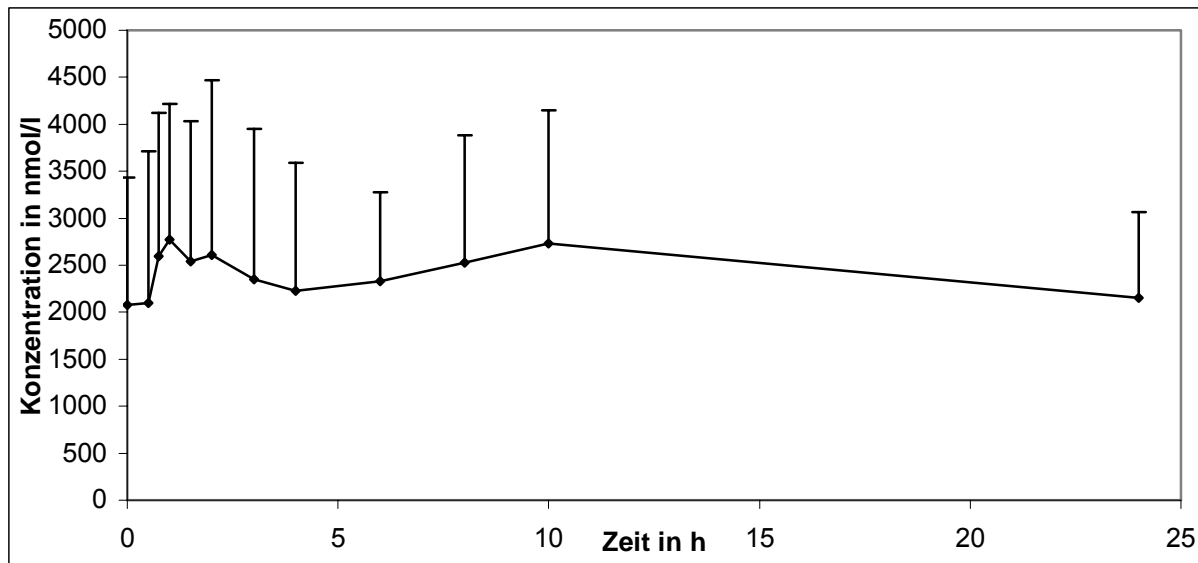


Abbildung 26: Verlauf von Plasma-Vitamin-B<sub>6</sub>

Vollblut-PN: Im Nüchtern-Vollblut war kein PN nachweisbar, so dass keine Nüchternwertbereinigung vorgenommen wurde. Der Verlauf der Vollblut-PN-Konzentrationen ist in Abbildung 27 dargestellt. Der Anstieg nach der Supplementation erfolgte sehr steil zum ersten Messzeitpunkt und erreichte nach einer Stunde sein Maximum bei 368 nmol/l. Damit erschien das Maximum im Vergleich zum Plasma leicht verzögert.

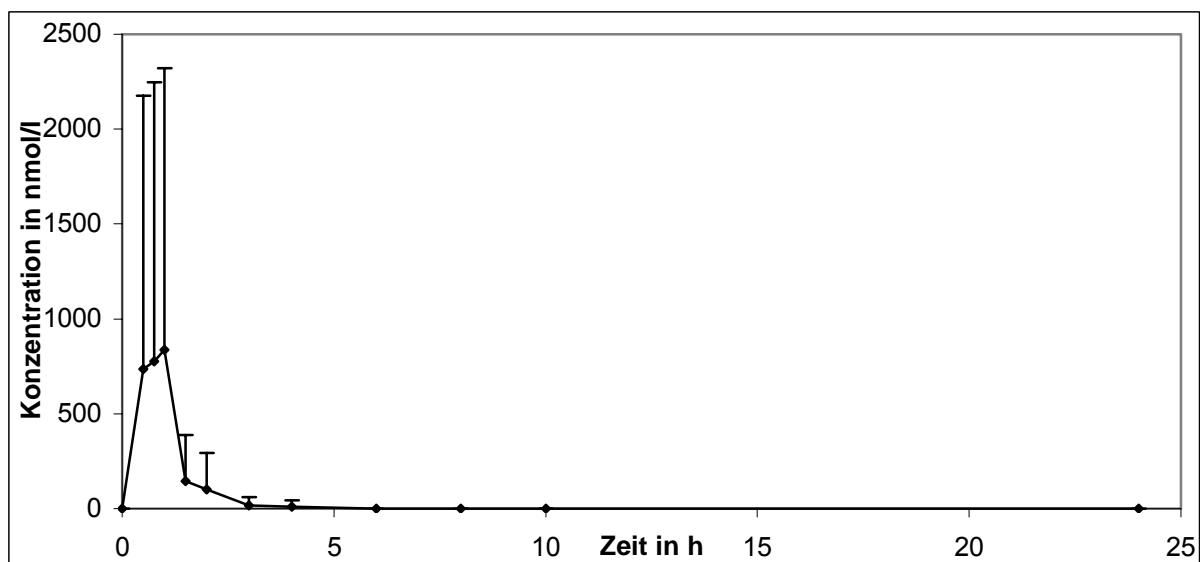


Abbildung 27: Verlauf von Vollblut-PN

Vollblut-PMP: Die mittleren Konzentrationen von PMP änderten sich während des Beobachtungszeitraumes kaum und nur ungerichtet. Der mittlere Verlauf ist in Abbildung 28 dargestellt. Die biokinetische Auswertung dieses Metaboliten war nicht möglich.

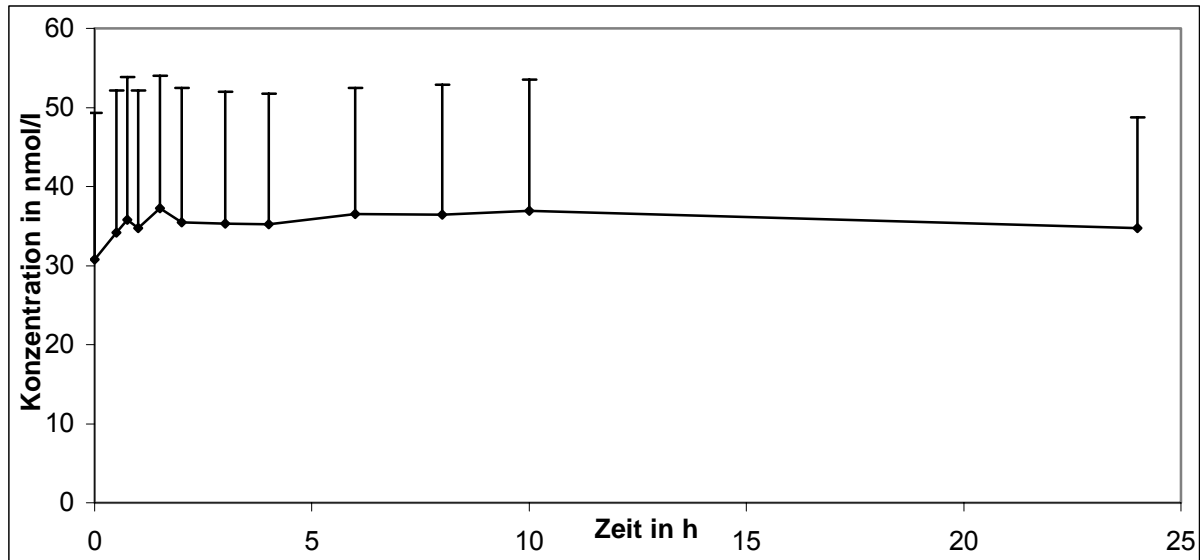


Abbildung 28: Verlauf von Vollblut-PMP

Vollblut-PLP: Für die Berechnung der AUC von Vollblut-PLP wurde eine Nüchternwertbereinigung vorgenommen. Abbildung 29 zeigt den mittleren Verlauf im Vollblut. Nach einem zunächst uneinheitlichen Verlauf wurde nach 10 Stunden ein Maximum bei 134 nmol/l erreicht. Danach sanken die Konzentrationen wieder auf das Anfangsniveau ab. Das Erreichen des Maximums deckte sich mit dem Verlauf im Plasma.

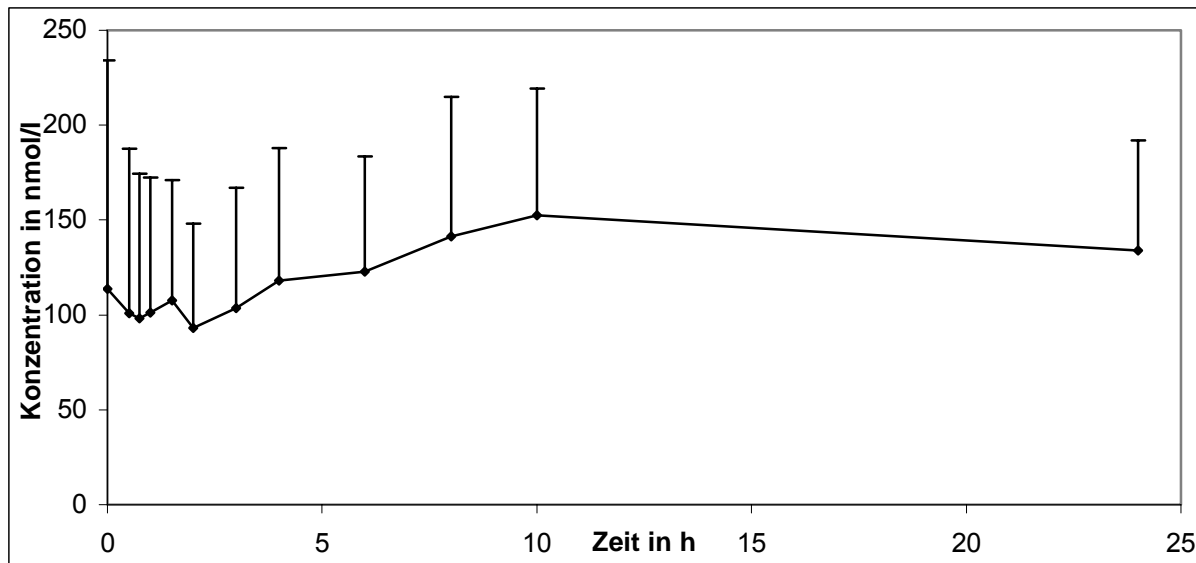


Abbildung 29: Verlauf von Vollblut-PLP

Vollblut-PL: Für die Berechnung der AUC von Vollblut-PL wurde eine Nüchternwertbereinigung vorgenommen. Abbildung 30 zeigt den mittleren Verlauf mit einem Maximum bei 1,5 Stunden und 727 nmol/l.

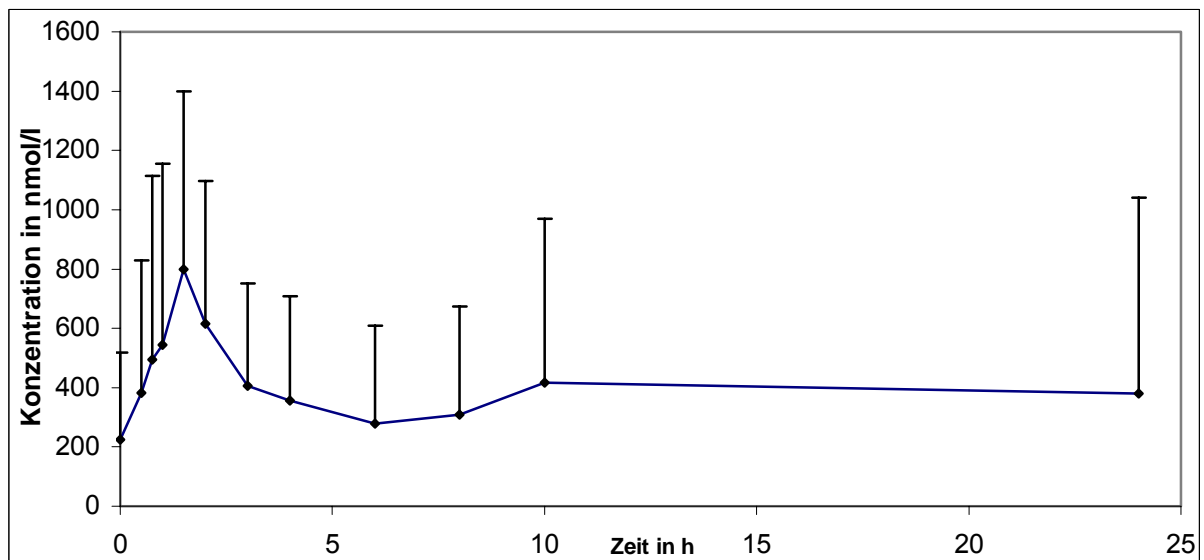


Abbildung 30: Verlauf von Vollblut-PL

Vollblut-PA: Für die Berechnung der AUC von Vollblut-PA wurde eine Nüchternwertbereinigung vorgenommen. Abbildung 31 zeigt den mittleren Verlauf, der ähnlich dem in Plasma ist. Nach der Supplementation stieg PA sehr rasch an und erreichte nach fünf Stunden sein Maximum mit 25137 nmol/l. Danach verringerte sich die Konzentration langsam und lag nach 24 Stunden signifikant über der Konzentration zum Zeitpunkt 0. Das Maximum des Verlaufs entsprach dem im Plasma ermittelten Maximum.

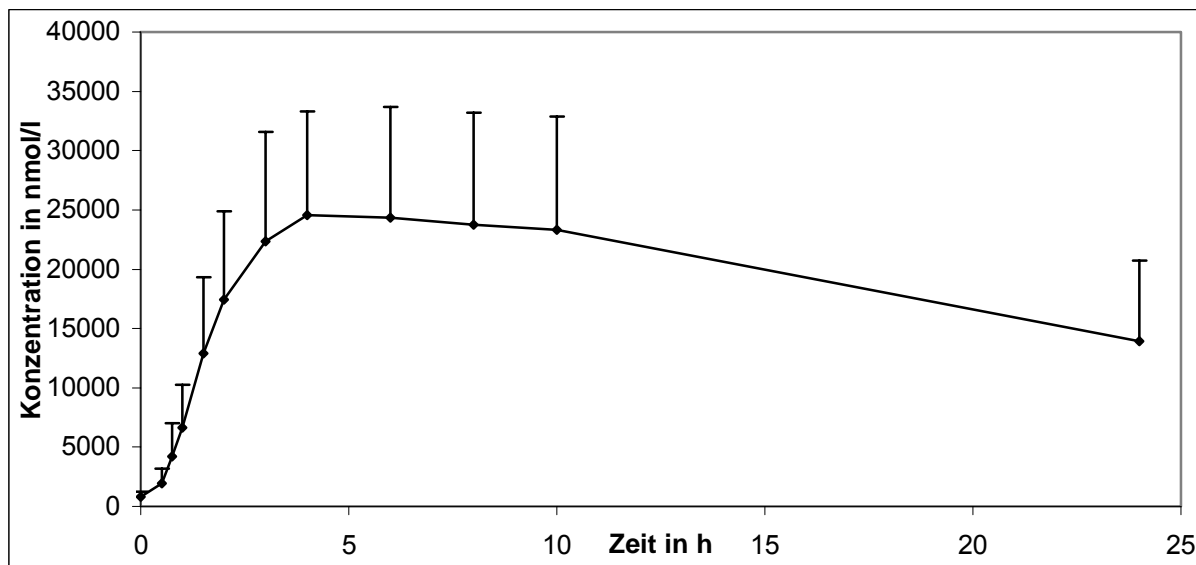


Abbildung 31: Verlauf von Vollblut-PA

Vollblut-Vitamin-B<sub>6</sub>: Für die Berechnung der AUC von Vollblut-Vitamin-B<sub>6</sub> wurde eine Nüchternwertbereinigung vorgenommen. Abbildung 32 zeigt den mittleren Verlauf im Vollblut. Diese Summenkurve wurde vor allem von PL und PN geprägt mit einem Maximum bei einer Stunde und 1174 nmol/l.

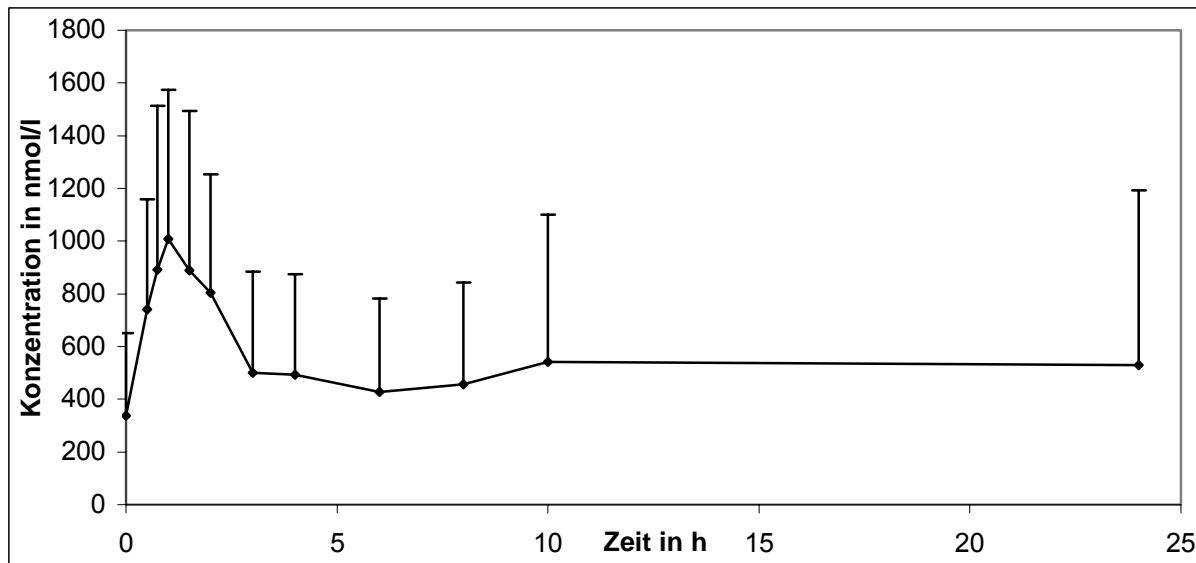


Abbildung 32: Verlauf von Vollblut-Vitamin-B<sub>6</sub>

Als typische kinetische Kennzahlen wurden die Maximalkonzentration der einzelnen Vitamere und die Summe der vitaminwirksamen Vitamere ( $c_{\max}$ ), der dazu korrespondierende Zeitpunkt ( $t_{\max}$ ) und die Fläche unter der Kurve (berechnet mit der Trapezmethode) (AUC) ermittelt und zusammenfassend in Tabelle 20 dargestellt.

Um weitere kinetische Kennzahlen zu ermitteln, wie z.B. Mean Residence Time, terminale Halbwertszeit, Eliminationskonstante, muss 80 % der Verlaufskurve durch die Messwerte definiert sein, damit durch Approximieren nicht zu große Unsicherheiten in die Berechnung einfließen. Wie aus den Kurven der einzelnen Vitamere in Plasma und Vollblut offensichtlich zu erkennen ist, war nach 24 h bei weitem nicht das Ende der Kinetik erreicht. Die Fläche unter der Kurve, die durch die Messwerte definiert war, lag bei ca. 50 – 60 %. Unter diesem Gesichtspunkt ist es nicht vertretbar, weiterführende Berechnungen durchzuführen und Spekulationen über den Verlauf anzustellen. Dafür hätten spätere Blutabnahmen vorgenommen werden müssen, um Messwerte zu gewinnen. Direkt im Anschluss an die letzte Blutentnahme der Kinetik erfolgte die Routinedialyse, so dass eine Weiterführung der Blutabnahmen nicht möglich war, beziehungsweise die Dialyse einen nicht zu kalkulierenden Einfluss auf den Verlauf der Vitamere gehabt hätte.



Tabelle 20: Kinetische Kennzahlen der Vitamin-B<sub>6</sub>-Kinetik

Vitamer	t <sub>max</sub> in h	c <sub>max</sub> in nmol/l	AUC in nmol/l/h
Plasma-PN	0,85	564	339
Plasma-PLP	10,0	510	3710
Plasma-PL	2,4	2406	9636
Plasma-PA	4,6	51349	848516
Plasma-Vitamin-B <sub>6</sub>	1,35	3259	11337
Vollblut-PN	0,75	368	468
Vollblut-PLP	10	134	1215
Vollblut-PL	3	727	4074
Vollblut-PMP	Nicht bestimmt		
Vollblut-PA	5	25137	443087
Vollblut-Vitamin-B <sub>6</sub>	0,9	1174	5103

### 4.3 Veränderungen des Vitamerspektrums durch Dialyse

Die Vitamerkonzentrationen sowohl für Plasma als auch für Erythrozyten vor und nach der Dialyse sind in Tabelle 21 und Tabelle 22 dargestellt.

Tabelle 21: Veränderungen der Plasmavitamere durch die Dialyse (Median und Wertebereich)

	Vor Dialyse in nmol/l	Nach Dialyse in nmol/l	Veränderung in %
PLP	2064 (107 – 7910)	742 (25 – 1836)	-72,5 (-42,4 - -88,4)
PL	1214 (305 – 5108)	547 (203 - 2323)	-53,2 (-2,7 - -64,6)
PA	1931 (506 – 4108)	984 (214 - 2845)	-52,7 (-12,0 – -65,1)

Alle Vitamer-Konzentrationen nahmen in unterschiedlichem Maße während der Dialyse ab.

Die stärkste Reduktion mit 70 % erfuhr PLP; PL und PA-Konzentrationen sanken etwa um die Hälfte ab.

Die Konzentrationen der einzelnen Plasma-Vitamere korrelierten jeweils vor und nach der Dialyse (PLP vor nach Dialyse:  $r=0,861$ ,  $p<0,001$ ; PL vor und nach Dialyse:  $r=0,965$ ,  $p<0,001$ ; PA vor und nach Dialyse:  $r=0,849$ ,  $p<0,001$ , Vitamin B<sub>6</sub> vor und nach Dialyse:  $r=0,825$ ,  $p<0,001$ ).

Für die Vitamere in den Erythrozyten ergab sich ein nicht so einheitliches Bild. PL, PLP und PA sanken ab, teilweise war PA nach der Dialyse nicht mehr nachzuweisen. Dagegen verhielt sich PMP nicht eindeutig.

Die Konzentrationen der einzelnen Erythrozyten-Vitamere (außer PMP) korrelierten jeweils vor und nach der Dialyse (PLP vor nach Dialyse:  $r=0,606$ ,  $p=0,013$ ; PL vor und nach Dialyse:  $r=0,800$ ,  $p<0,001$ ; PA vor und nach Dialyse:  $r=0,853$ ,  $p<0,001$ , Vitamin B<sub>6</sub> vor und nach Dialyse:  $r=0,755$ ,  $p=0,001$ ).

Tabelle 22: Veränderungen der Erythrozytenvitamere durch die Dialyse (Median und Wertebereich)

	Vor Dialyse in nmol/l	Nach Dialyse in nmol/l	Veränderung in %
PMP	51 (14 – 110)	39 (2 -73)	-18,8 (-92,9 - +19,8)
PLP	51 (13 - 273)	20 (8 - 75)	-62,4 (-90,3 - +10,0)
PL	78 (22 - 264)	45 (6 -225)	-38,5 (-2,6 – 90,9)
PA	231 (0 - 380)	74 (0 - 218)	-60, 7 (-40,1 - -100)

Außerdem fand sich ein Zusammenhang in der Abnahme der Plasma-PL- und Plasma-PA-Konzentration ( $r=0,466$ ,  $p=0,044$ ) sowie der Abnahme von Plasma-PA und Erythrozyten-PA ( $r=0,574$ ,  $p=0,020$ ).

## 5. Diskussion

Wenn es um die Bestimmung eines Versorgungszustandes oder einer Mangelsituation geht, steht man oft vor dem Problem, einen geeigneten Parameter zu wählen, die die nötige Aussagekraft hat, den Ausstattungen im Labor entspricht und die Belastung der Patienten möglichst gering hält.

Für Vitamin B<sub>6</sub> wird der Plasmaspiegel an PLP für aussagekräftig gehalten, obwohl PLP im Plasma nur transportiert wird und keine physiologische Wirkung zeigt. Aber die weiteren möglichen Parameter (Enzymaktivierungskoeffizient, Tryptophanbelastungstest) unterliegen neben der Zufuhr von Vitamin B<sub>6</sub> anderen Einflussfaktoren und sind weniger aussagekräftig. Die Statusparameter können nach verschiedenen Gesichtspunkten unterschieden werden und sind unter anderem von Alter, Geschlecht, Hormonstatus, Proteinzufuhr, körperlicher Aktivität und der Zufuhr anderer B-Vitamine abhängig (Bitsch 1993).

Dabei besteht immer noch das Problem der Vergleichbarkeit von Ergebnissen verschiedener Autoren. Das betrifft sowohl die einzelnen Parameter, die mit unterschiedlichen Methoden gemessen werden. Bender et al. (1993) verglichen bei einem Kollektiv sowohl die Plasma-PLP-Konzentrationen als auch die Aktivierbarkeit der Aspartataminotransferase. Für beide Bestimmungsmethoden waren Probanden marginal bzw. defizitär versorgt, nach dem Plasma-PLP-Spiegel 4,3 % der Männer und 0,8 % der Frauen, nach dem Aktivierungskoeffizient 8,5 % der Männer und 13,2 % der Frauen. Nach beiden Kriterien betraf das nur 1,1 % der Männer und keine der Frauen. Im Gegensatz zu anderen Untersuchungen konnte hier keine Übereinstimmung bei den Methoden gefunden werden.

Kang-Yoon et al. (1992) untersuchten am gleichen Kollektiv die Plasma-PLP-Gehalte mit unterschiedlichen Methoden (enzymatisch und HPLC) vor und nach einer Supplementation und erhielten unterschiedliche Messergebnisse. (Vor Supplementation enzymatisch:  $45 \pm 2$  nmol/l; mit HPLC:  $57 \pm 7$  nmol/l; nach Supplementation  $377 \pm 12$  nmol/l vs.  $424 \pm 40$  nmol/l).

Einige Autoren sehen den Plasma-Homocystein-Spiegel als „sensiblen Marker für den Versorgungsstatus der Vitamin Folsäure, B<sub>12</sub> und B<sub>6</sub>“ an (Joosten 1993). In einigen Studien wurde aber durch die Gabe von Vitamin B<sub>6</sub> keine Veränderung des Plasma-Homocystein-Spiegels erreicht, obwohl nach Supplementation die Plasma-

und Erythrozyten-Konzentration von Vitamin B<sub>6</sub> anstiegen. Also kann dieser Parameter nicht als aussagekräftig angesehen werden (Giraud 2001, Verhoef 1996).

Die Wechselwirkungen zwischen den vitaminwirksamen Vitameren erschweren die Erfassung von Bedarf und Status sowie die Entwicklung einer Modells für den Vitamin-B<sub>6</sub>-Metabolismus (Coburn 1996).

Der Vitamin B<sub>6</sub>-Status kann diätetisch, (patho)physiologisch und durch den Lebensstil beeinflusst werden (Brussaard 1997). Für das Normalkollektiv mögen das alles Einflüsse von Bedeutung sein. Bei einer schwerwiegenden Grunderkrankung wie einer Niereninsuffizienz kann eine andere Gewichtung auftreten.

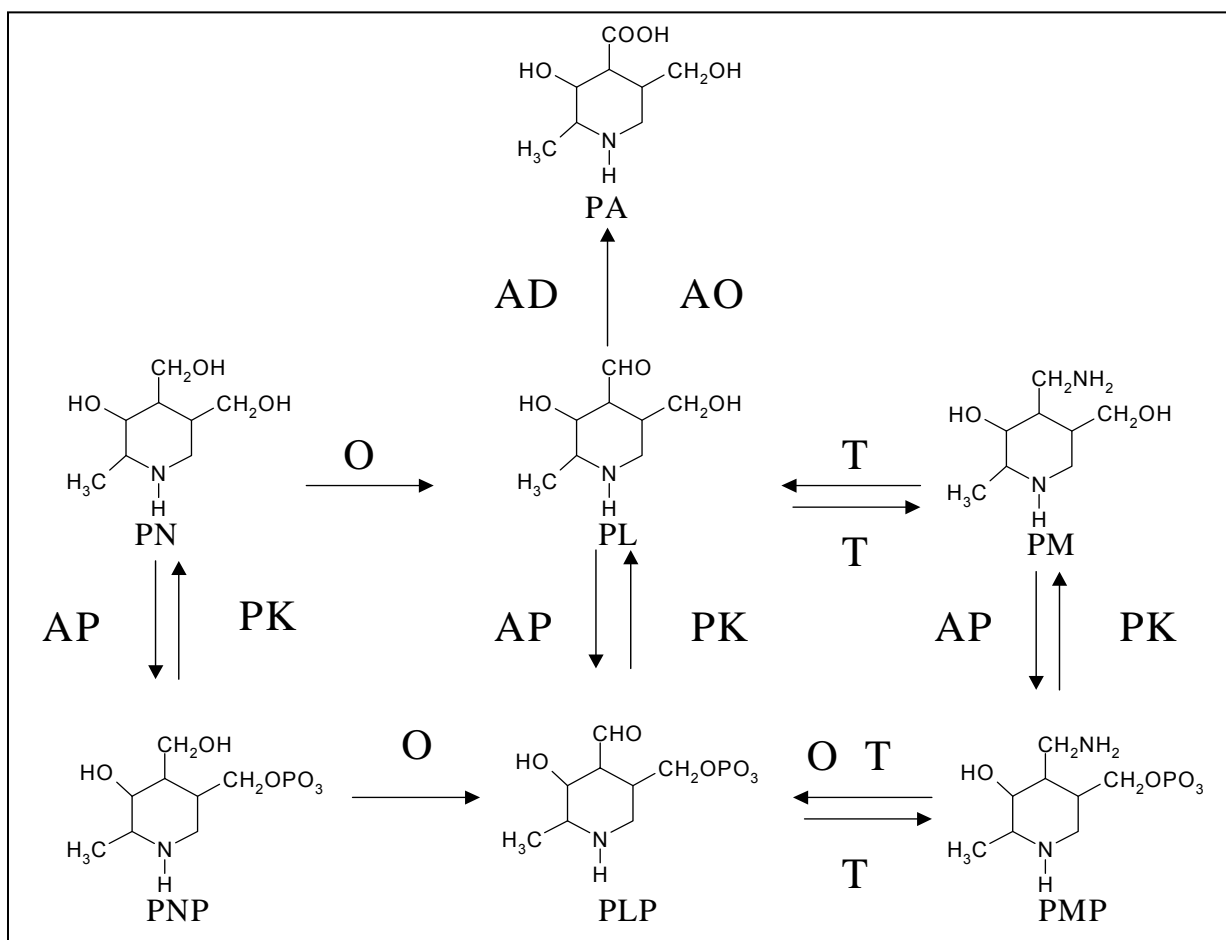


Abbildung 33: Metabolismus von Vitamin B<sub>6</sub> (Leklem 1990),

AD – Aldehydhydrogenase EC 1.2.1.3, AO – Aldehydoxidase EC 1.2.3.1, AP – Alkalische Phosphatase EC 3.1.3.2, O – PMP-Oxidase EC 1.4.3.5, PK – Pyridoxalkinase EC 2.7.1.35, T – Transaminase 2.6.1.x

In dieser Arbeit wurden die im Plasma und in den Erythrozyten vorkommenden Vitamere des Vitamin B<sub>6</sub> bestimmt und bei verschiedenen Patientengruppen

miteinander verglichen. Obwohl selbst nicht vitaminwirksam, scheint dem Abbauprodukt PA eine besondere Rolle in der Bewertung der Versorgungslage, vor allem bei Nierenerkrankungen zuzukommen.

Durch unterschiedliche Bestimmungsmethoden sind die Plasma- und Erythrozytenkonzentrationen bei den verschiedenen Autoren nur bedingt miteinander vergleichbar. Deshalb war es ein Ziel dieser Arbeit, durch den Vergleich eines Normalkollektivs mit Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz, Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz und Dialysetherapie sowie Nierentransplantierten eine relative Bewertung der Versorgungslage vornehmen zu können.

In Abbildung 33 sind die heute geltenden Vorstellungen zum Stoffwechsel von Vitamin B<sub>6</sub> dargestellt.

Plasma-PLP reflektiert den Lebergehalt an PLP (Lumeng 1980) und ändert sich langsam mit der Zufuhr. Nach 10 Tagen ist ein Steady State erreicht (Lui 1985). Die Plasma-PLP-Konzentration korreliert mit anderen Parametern des Vitamin-B<sub>6</sub>-Status. Im Plasma liegt PLP im Gleichgewicht zwischen proteingebundenem und ungebundenem PLP vor. Die Bindung an Proteine schützt PLP vor der Hydrolyse durch alkalische Phosphatase. Erhöhte Aktivitäten der Phosphatase im Plasma führen zu niedrigen Plasma-PLP-Gehalten. Die Hydrolyse des Plasma-PLP ist für den Transport in das Gewebe notwendig (Institute of Medicine 1999). Ist der Anteil der Plasmaalbumine verringert, bedeutet das eine Verschiebung des Gleichgewichts für ungebundenes PLP und eine erhöhte Anfälligkeit für die Oxidation.

Erythrozytengehalte an PLP wurden seltener gemessen als die Plasmagehalte. Nach Supplementation stiegen die Konzentrationen stärker an als im Plasma, was eine hohe Bindungskapazität von PLP an Hämoglobin reflektierte (Ink 1982). PLP in den Erythrozyten stammt aus dem vom Plasma aufgenommenen PL. Erythrozyten weisen eine PL-Kinase-Aktivität auf (Ink 1984). Da den Erythrozyten als Transporter für Vitamin B<sub>6</sub> eine große Bedeutung zukommt, bedeutet eine Anämie eine schlechtere Versorgungslage.

Für Plasmakonzentrationen von PLP gibt es unter Berücksichtigung der verschiedenen Methoden Angaben für Normalbereiche und Grenzwerte für einen Mangel. Die DRI (Institute of Medicine 1999) und auch die DACH-Referenzwerte (DGE 2000) geben aktuell einen Grenzwert von 20 nmol/l Plasma an.

Angaben über Gehalte in Erythrozyten finden sich in der Literatur seltener, so dass DRI und DACH keine Normal- und Grenzwerte angeben.

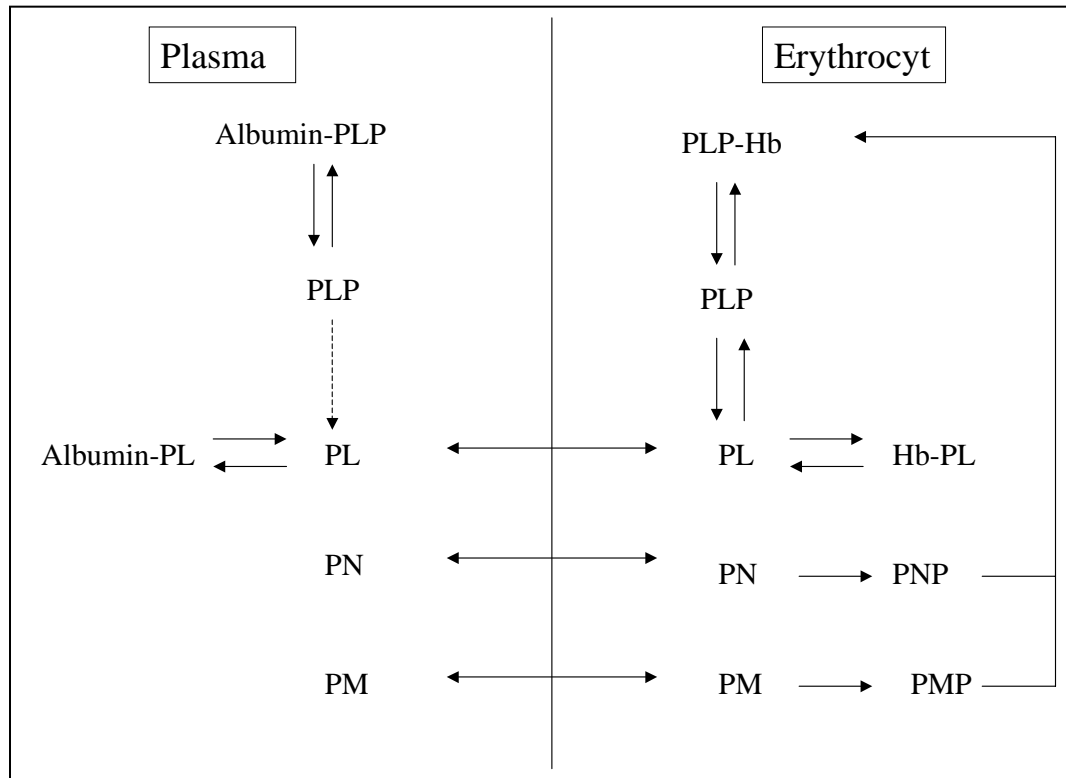


Abbildung 34: Transport und Metabolismus von Vitamin B<sub>6</sub> im Blut (nach Shane 1978)

Das Spektrum der einzelnen Vitamere, sowohl in Plasma als auch in Erythrozyten, ist bisher nur an kleinen Kollektiven untersucht worden (Zempleni 1992). Um Unterschiede zu den Krankheitsbildern aufzeigen zu können, wurden die Messungen zunächst an gesunden Personen durchgeführt.

## **5.1 Nüchternkonzentrationen der Vitamin-B<sub>6</sub>-Vitamine in Plasma und Erythrozyten**

### **5.1.1 Normalkollektiv**

Für das Normalkollektiv ergaben sich sehr große Konzentrationsbereiche für die einzelnen Vitamine in Plasma. Da diese nicht normalverteilt sind, sondern eine Verschiebung zu den niedrigeren Werten hin mit einigen sehr hohen Werten vorliegt, wird im folgenden der Median für Vergleiche der Gruppen herangezogen.

Die Maximalkonzentration bei einem Probanden des Normalkollektivs liegt bei 1500 nmol/l. Coburn et al. (1996) beschreiben, dass bei hoher Vitamin-B<sub>6</sub>-Zufuhr sich ein Steady-State bei 880 – 1100 nmol/l PLP einstellt, der nur bei bestimmten Erkrankungen wie dem Down Syndrom oder einem Mangel an alkalischer Phosphatase überschritten wird. Bis auf diesen einen Probanden liegen alle Plasma-PLP-Konzentrationen unter diesem Wert.

Wie häufig in der Literatur beschrieben, finden sich keine unterschiedlichen Konzentrationen an Plasma-PLP bei gesunden Frauen gegenüber gesunden Männern (Ranke 1960, Löwik 1989, Selhub 1993, Robinson 1998, Bailey 1999, Bates 1999, Bor 2003).

Nur drei Probanden (2 %) wiesen eine Plasma-PLP-Konzentration unter 20 nmol/l auf, so dass eine ausreichende Versorgung insgesamt, aber auch der älteren Probanden angenommen werden kann.

Da der Vergleich des Normalkollektivs mit den Patientengruppen im Vordergrund stehen soll, wurden Einflüsse auf den Vitamin-B<sub>6</sub>-Status, wie Alkoholkonsum, Östrogentherapie und sportliche Aktivität nicht erfasst.

Der negative Zusammenhang ( $r=-0,200$ ,  $p=0,018$ ) zwischen dem Alter und dem PLP im Plasma ist auch bereits von anderen Untersuchern beschrieben worden (Ranke 1960, Rose 1976, Tolonen 1988, Kant 1988, Berg 1990, Joosten 1993, Heiskanen 1995, Bates 1999, Herrmann 1999). Andere Gruppen beschrieben eine schlechte bis mangelhafte Versorgung von älteren Personen und empfahlen teilweise eine Supplementation (Ranke 1960, Kant 1988, Tolonen 1988, Löwik 1989, Berg 1990, Wielen 1996, Bates 1999, Herrmann 1999). Meist lag aber eine schlechte Versorgung mehrerer B-Vitamine vor, die sich durch den vernetzten Stoffwechsel der B-Vitamine untereinander noch verstärken kann (Berg 1993, Herrmann 1999). Eine



Supplementation mit PN erhöhte PLP in Plasma und Erythrozyten (Wielen 1996, Woodside 1998, Suliman 1999, Hansen 2001).

Die negative Korrelation zwischen Alter und Plasma-PLP war zwar signifikant ( $p=0,018$ ), dafür aber nur schwach in der Tendenz ( $r=-0,200$ ), das heißt, die absoluten Konzentrationsunterschiede bewegten sich in einem engen Rahmen (siehe Abbildung 9). Deshalb konnte für die weiteren Vergleiche das Alter unberücksichtigt bleiben.

Es fand sich ein positiver Zusammenhang zwischen dem Alter und den Plasma-Konzentrationen von PL und PA, ebenso wie zwischen Alter und Plasma-Kreatinin. PA wird sehr gut renal ausgeschieden, bei sinkender Leistung der Nieren, wie sie im Alter zu beobachten ist und wie höhere Plasma-Kreatinin-Konzentrationen verdeutlichen (Culleton 1999), findet sich auch mehr PA im Plasma. PA als Vitamin-B<sub>6</sub>-unwirksamer Metabolit könnte für eine Bewertung der Nierenfunktion herangezogen werden (Bates 1999).

Bor (2003) fand bei 90 Personen einen positiven Zusammenhang zwischen Plasma-PA und Kreatinin.

Außerdem fanden sich Zusammenhänge zwischen Plasma-PL und Plasma-PA ( $r=0,529$ ,  $p<0,001$ ), ein Hinweis, dass der Abbau direkt erfolgt, sowie zwischen Plasma-PLP und Plasma-PA ( $r=0,190$ ,  $p=0,024$ ). Diese Beobachtungen wurden bereits von Mansoor et al. (1999) dokumentiert. Der Zusammenhang zwischen PL im Plasma und den Erythrozyten ( $r=0,446$ ,  $p=0,046$ ) zeigte, dass ein direkter Transport stattfand.

Zwischen PLP in Plasma und Erythrozyten fand sich dagegen kein signifikanter Zusammenhang ( $r=0,095$ ,  $p=0,681$ ). Wie in Abbildung 32 dargestellt, muss PLP aus dem Plasma zuerst durch alkalische Phosphatase dephosphoryliert werden, um im Erythrozyt wieder durch Pyridoxalkinase zu PLP umgewandelt zu werden. Die Aktivitäten der beiden Enzyme hängen nicht voneinander ab, so dass ein Zusammenhang zwischen PLP im Plasma und in den Erythrozyten nicht zu erwarten war.

Tabelle 23: Literatur- und eigene Angaben über Plasma- und Erythrozytengehalte an Vitamin-B<sub>6</sub>-Vitameren bei gesunden Personen

Autor Jahr	Methode/ Parameter	Probanden	Konzentrationen in nmol/l
Teehan 1978	Radioenzym. Assay – Pla-PLP	13 Personen	34,4 ± 15,0
Gupta 1998	Radioenzym. Assay – Pla-PLP	185 Männer, 46 Frauen (51,2 ± 10 Jahre)	84 ± 77
Cravo 1996	Enzymassay – Pla-PLP	19 Männer, 12 Frauen (25-63 Jahre)	119 ± 79
Henning 2001	Radioenzym. Assay – Pla-PLP	19 Männer, 30 Frauen (73 ± 6,7 Jahre)	50,1, CI: 41,7 – 58,4
Cattaneo 2001	Enzymassay – Pla-PLP	243 Männer, 342 Frauen (13-77 Jahre)	33,2, 3,7 – 363
Fonda 1989	HPLC – Plasma PLP Plasma PL Plasma PA Ery-PLP Ery-PMP Ery-PL Ery-PA	10 Männer (31,2 ± 4,8 Jahre)	58,7 ± 7,5 5,7 ± 0,8 25,8 ± 2,4 56,2 ± 6,4 16,1 ± 2,4 11,0 ± 3,1 2,8 ± 1,0
Edwards 1990	HPLC – Plasma PLP Plasma PL Plasma PA	10 Männer	73 ± 34 10 ± 17 16 ± 11
Huang 1998	HPLC – Plasma PLP Plasma PL Ery-PLP Ery-PL Ery-PMP	8 Frauen (28 – 34 Jahre)	58,19 ± 16,28 22,14 ± 10,14 53,98 ± 10,74 3,18 ± 0,92 15,16 ± 4,97
Robinson 1998	HPLC – Plasma PLP	543 Männer, 205 Frauen	30,7, CI: 30,2 – 31,4 32,1, CI: 30,9 – 33,4
Siri 1998	HPLC – Plasma PLP	52 Männer, 36 Frauen (48,2 ± 8,0 Jahre)	29,2 ± 1,25
Brönstrup 1999	HPLC – Plasma PLP	23 Männer, 22 Frauen (67 ± 6,1 Jahre)	39,1, CI: 32,1 – 47,7
Hansen 2001	HPLC – Plasma PLP Plasma PL Plasma PA	7 Frauen	46,6 ± 13,9 22,5 ± 18,1 19,9 ± 4,5
Coburn 2002	HPLC – Plasma PLP Plasma PL Plasma PA	17 Frauen (28,8 ± 3,9 Jahre)	49, CI: 25 – 65 36 ± 19 43 ± 17
Bor 2003	HPLC – Plasma PLP Plasma PL Plasma PA	69 Männer, 21 Frauen (38 – 80 Jahre)	23, CI: 5 – 80 3, CI: 0 – 20 20, CI: 6 – 75
Apeland 2003	HPLC – Plasma PLP Plasma PA	101 Personen (37,3 ± 10,3 Jahre)	47,5, CI: 48,0 – 52,6 14,6, CI: 12,4 – 17,3
Huang 2003	HPLC – Plasma PLP	10 Männer, 22 Frauen	85,9, CI: 73,4-98,5
Eigene Ergebnisse	HPLC – Plasma-PLP Plasma-PL Plasma-PA Ery- PMP Ery-PLP Ery-PL	141 Personen (93 Männer, 66 Frauen, 18-92 Jahre)	76 (11,9 – 1499) 44,8 (3,6 – 255) 33,8 (3,6 – 422) 6,7 (4,2 – 8,6) 99,5 (61,1 - 162) 73,4 (23,4 – 118,1)

Es wurde immer wieder beschrieben, dass die einzelnen Vitamin-B<sub>6</sub>-Statusparameter bei gesunden Personen gut miteinander korrelieren. Das gilt für Plasma-PLP-Konzentrationen und  $\alpha$ -EAST (Rose 1976), für Plasma-PLP-Konzentration und Erythrozyten-PLP-Konzentration (Talwar 2003, Hansen 2001), Plasma-PLP-Konzentration und PA-Ausscheidung (Hansen 2001). Deshalb kann es für diese Untersuchungen als ausreichend angesehen werden, die Vitamerspektren im Plasma und Erythrozyten zu betrachten.

Anders als bei den eigenen humanen Proben fanden Furth-Walker et al. (1990) im Tierversuch gute Korrelationen zwischen PLP im Plasma und Erythrozyten, aber nicht zwischen Plasma- oder Erythrozyten-PLP und PLP und PMP in Geweben von Ratten (Leber, Gehirn). Dagegen fanden Cochary et al. (1991) bei Ratten gute Korrelationen zwischen PLP in Plasma und Muskel ( $p < 0,01$ ,  $R^2 = 0,62$ ), Leber ( $p < 0,01$ ,  $R^2 = 0,60$ ) und Gehirn ( $p < 0,01$ ,  $R^2 = 0,56$ ).

Die Angaben über „normale“ Konzentrationen der einzelnen Vitamere schwanken je nach Methode erheblich und stimmen nur teilweise mit den eigenen Ergebnissen überein. In Tabelle 23 sind dazu Angaben anderer Arbeitsgruppen und verschiedener Methoden (Enzymassay, HPLC) den eigenen Ergebnissen gegenüber gestellt.

Häufig fanden sich die Angaben für gesunde Personen als Vergleich mit einer Patientengruppe (Nierenerkrankungen, Diabetes mellitus, Alkoholiker, ...), oder es handelte sich um Basisdaten vor einer Supplementation.

Als Grenzwert für einen Vitamin B<sub>6</sub>-Mangel geben die RDA und die DACH-Referenzwerte übereinstimmend 20 nmol/l PLP im Plasma an und berufen sich auf Untersuchungen von Schultz und Leklem. Dagegen empfiehlt Leklem (1990) in einer anderen Arbeit 30 nmol/l PLP im Plasma als Grenzwert eines Mangels.

Von Bailey et al. (1999) wurde der von Rose et al. (1976) angegebene cut-off für Plasma-PLP von 34,4 nmol/l hinterfragt. Die Plasma-PLP-Konzentrationen bei 294 gesunden Personen im Alter von 13 bis 90 Jahren hätten je nach Altersgruppe bei 26 – 59 % eine defizitäre Vitamin-B<sub>6</sub>-Versorgung ergeben, obwohl die Zufuhrmengen über die Nahrung sich im Bereich der Empfehlungen bewegten.

Die Arbeit von Rose et al. (1976) war eine der ersten mit Untersuchungen zu Plasma-PLP-Spiegeln an 617 Männern. Für die Festlegung von Normalwerten nutzten die Autoren den Vergleich mit den Enzymaktivierungskoeffizienten. Danach

waren 25 % der nicht supplementierten Probanden marginal oder mangelhaft mit Vitamin B<sub>6</sub> versorgt. Die aktuellen Ausgaben der DACH-Referenzwerte und der DRI gaben 20 nmol/l an, da diese Plasma-Konzentrationen nicht mit gesundheitlichen Risiken verbunden war. Eine holländische Arbeitsgruppe hat für den Grenzwert von 20 nmol/l PLP im Plasma eine Mangel-Prävalenz von drei bis sieben Prozent je nach Altersgruppe und Geschlecht beschrieben (Brussaard 1997), die diesen Grenzwert untermauerte und gut mit den eigenen Ergebnissen übereinstimmte.

Für einige Normalpersonen lagen Daten der Nüchtern-Serum-Konzentrationen von Homocystein und seiner Metaboliten Methylmalonsäure, Cystathionin und 2-Methylcitronensäure vor (Tabelle 24, Busch 2000). Wie in Abb.1 dargestellt, greift PLP als Coenzym in den Abbau des Homocysteins über Cystathionin zu Cystein ein. Es fand sich bei den hier untersuchten Personen kein statistischer Zusammenhang zwischen der Nüchtern-Homocystein-Konzentration im Serum und einem aktiven Vitamer des Vitamin-B<sub>6</sub>-Stoffwechsels. Es fand sich ein positiver Zusammenhang zwischen Plasma-PA und Homocystein ( $r=0,356$ ,  $p<0,001$ ), aber nicht zu Cystathionin oder einem anderen Stoffwechselprodukt.

Tabelle 24: Serumkonzentrationen von Homocystein und seiner Metaboliten für das Normalkollektiv (n = 105, nach Busch 2000)

METABOLIT	MEDIAN (UND WERTEBEREICH)
Homocystein in $\mu\text{mol/l}$	9,8 (5,3 – 32,9)
Methylmalonsäure in $\text{nmol/l}$	176 (69 - 237)
Cystathionin in $\text{nmol/l}$	163 (15 - 8191)
2-Methylcitronensäure in $\text{nmol/l}$	145,7 (94,1 – 258,1)

Andere Untersucher haben widersprüchliche Angaben berichtet. Einige fanden einen Zusammenhang zwischen Plasma-PLP und Nüchtern-Homocystein (Joosten 1993, Robinson 1995, Chasan-Taber 1996, Robinson 1996, Selhub 1996, Siri 1998, Bates 1999, Mansoor 1999, Osganian 1999), andere wie die eigenen Untersuchungen nicht

(Berg 1993, Riggs 1996, Verhoef 1996, Griend 1999, Herrmann 1999, Giraud 2001, Jacques 2001, Lakshmi 2001, Huang 2003, Wolters 2003). Es ist ein negativer Zusammenhang zwischen Plasma-PLP und Cystathionin beschrieben worden (Berg 1993), der mit dieser Untersuchung nicht bestätigt werden konnte. Es ist nicht erwiesen, dass eine PN-Supplementation die Serum-Homocystein-Konzentration senkt, außer wenn diese Werte zuvor erhöht waren (Ubbink 1994, Ubbink 1996). Übereinstimmend wird berichtet, dass niedrigere Plasma-PLP-Konzentrationen zu signifikant höheren Homocystein-Serum-Konzentrationen nach Methioninbelastung führten (Refsum 1998, Robinson 1998, Selhub 1999), bzw. dass eine PN-Supplementation die Homocysteinkonzentration nach Methionin-Load senkte (Brattström 1990, Franken 1994, Griend 1999).

Die Aktivität der Cystathionin- $\beta$ -Synthase wird nicht nur durch die Bindung von PLP als Coenzym beeinflusst, sondern auch durch FGF (fibroblast growth factor) (als Haupt-Promotor für die Transkription), Insulin, Energiemangel (Downregulation) und weitere Faktoren (Miller 2004).

Weitere Untersuchungen an großen Kollektiven sind nötig, um die physiologischen Zusammenhänge zwischen Homocysteinestoffwechsel und Vitamin B<sub>6</sub> aufzudecken.

### **5.1.2 Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz**

Die chronische Niereninsuffizienz hat eine Vielzahl von Auswirkungen auf den Stoffwechsel.

Der bei den gesunden Personen nachweisbare Zusammenhang zwischen den Plasmakonzentrationen von Kreatinin und PA ließ sich auch bei den Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz feststellen ( $r=0,389$ ,  $p=0,006$ ). Dieser Befund wurde noch nicht von anderen Arbeitsgruppen beschrieben.

Eine schlechte Vitamin-B<sub>6</sub>-Versorgung bei Urämikern wurde schon häufig publiziert (Dobbelstein 1974, Kopple 1981, Lacour 1983, Stein 1985, Guzman 1990, Makoff 1992, Mydlik 1992, Robinson 1996, Hong 1998) und ist auch der Grund für eine Supplementation dieser Patienten mit wasserlöslichen Vitaminen.

Tabelle 25 enthält Angaben von anderen Arbeitsgruppen zu Statusparametern von Vitamin B<sub>6</sub> bei Patienten mit Nierenerkrankungen unter Berücksichtigung einer Supplementation. Bisher ist dieses Patientenkollektiv selten unter diesem Gesichtspunkt untersucht worden.

Tabelle 25: Literatur- und eigene Angaben zu Vitamin-B<sub>6</sub>-Konzentrationen im Plasma und Erythrozyten von chronisch niereninsuffizienten Patienten

Autor Jahr	Methode/ Parameter	Probanden	Konzentrationen in nmol/l
Lacour 1983	Enzymassay – Pla-PLP	7 Patienten	29,30 ± 1,74
Lindner 2002	HPLC: Plasma-PLP Plasma-PL Plasma-PA	17 Patienten ohne Supplementation	20,9 ± 19,8 55,2 ± 78,7 614 ± 1065
	HPLC: Plasma-PLP Plasma-PL Plasma-PA	17 Patienten mit 100 mg Vitamin B <sub>6</sub> /d	158,9 ± 110,8 939 ± 1604 6875 ± 7061
	HPLC: Ery-PLP Ery-PL Ery-PA	17 Patienten ohne Supplementation	68,3 ± 105,6 50,1 ± 87,6 16 ± 18,1
	HPLC: Ery-PLP Ery-PL Ery-PA	17 Patienten mit 100 mg Vitamin B <sub>6</sub> /d	533 ± 774 810 ± 1309 128 ± 179
Eigene Ergebnisse	HPLC: Plasma-PLP Plasma-PL Plasma-PA HPLC: Ery-PMP Ery-PLP Ery-PL Ery-PA	48 Patienten ohne Supplementation	209 (17,9 - 6322) 285 (82,2 - 1945) 259 (63,4 - 2270) 8,1 (3,7 - 46,7) 251 (106 - 430) 41,9 (8,6 - 150) 11,0 (3,0 - 134)

Eine Supplementation führte zu höheren PLP-Konzentrationen im Plasma (Bostom 1995, Lindner 2002) und zu besseren EAST-Koeffizienten (Kopple 1981, Guzman 1990, Mydlik 1992), aber zwangsläufig auch zu erhöhten Konzentrationen von PA im Plasma und in den Erythrozyten. Die Auswirkungen dieses Abbauproduktes sind nur

ansatzweise untersucht (Wada 1961, Gaut 1972), eine nachteilige Wirkung auf Enzymaktivitäten kann aber nicht ausgeschlossen werden.

Spannuth et al. (1977) fanden bei urämischen Patienten eine erhöhte Clearance von PLP als Ursache für die geringen Plasmakonzentrationen, während die Bindung an Plasmaalbumin nicht beeinträchtigt war. Die Autoren vermuteten einen inhibierenden Faktor im Plasma und zeigten auf, dass die Wiederfindung von zugesetztem PLP in normalem Plasma 94,3 % betrug, in urämischen Plasma nur 69,5 %.

Wolfson et al. (1991) beobachteten, dass die GFR bei urämischen Ratten unter Vitamin-B<sub>6</sub>-Mangel schneller sank und das Nierengewebe schneller vernarbte als bei den gut versorgten Tieren. Eine schlechte Vitamin-B<sub>6</sub>-Versorgung resultierte also aus der schnelleren Elimination aus dem Plasma und führte zu einem schnelleren Fortschreiten des Verlustes der Nierenfunktion. Eine Supplementation schon zu Beginn der Erkrankung scheint angezeigt.

Im Vergleich zu den Kontrollen waren alle Vitamere im Plasma in höheren Konzentrationen zu finden. Neben der absoluten Konzentrationserhöhung war der relative Anteil von PL an der Summe der aktiven Vitamere von ca. 20 % bei Gesunden auf ca. 50 % bei den Nierenkranken erhöht. Eine ausschließliche Betrachtung des Plasma-PLP-Spiegels zur Bewertung der Versorgungslage würde einen guten Status dokumentieren, der durch den Einbezug der PL-Konzentrationen noch gesteigert wird. Durch die Verschiebung des Spektrums der aktiven Vitamere bei einer beginnenden Nierenerkrankung kann es sinnvoll sein, neben Plasma-PLP auch Plasma-PL zu bestimmen. Plasma-PL kann gut in die Zellen gelangen und dort direkt wieder in PLP phosphoryliert werden. Plasma-PL und Erythrozyten-PL korrelierten miteinander.

Die erhöhten Plasma-PA-Konzentrationen resultierten aus der verringerten renalen Elimination, es war ein Zusammenhang zur Plasma-Kreatinin-Konzentration nachweisbar. PA ließ sich im Unterschied zu den Gesunden auch in den Erythrozyten nachweisen. Die Konzentrationen in Plasma und Erythrozyten korrelierten miteinander, was für einen direkten und uneingeschränkten Transport durch die Zellmembran spricht. Welche Wirkung PA in den Zellen auf Enzymaktivitäten hat, muss untersucht werden.

Die Konzentrationen der vitaminwirksamen Vitamere in Plasma und Erythrozyten sprechen für eine gute Vitamin B<sub>6</sub>-Versorgung der Patienten mit chronischer

Niereninsuffizienz. Bei Betrachtung der Summe aller vitaminwirksamen Vitamere stellt sich das Gesamtbild noch positiver dar.

### **5.1.3 Dialysepatienten**

Die Dialysepatienten wiesen sowohl im Plasma als auch in den Erythrozyten höhere PLP-Konzentrationen auf als das Normalkollektiv, begründet durch eine wöchentliche Supplementation von 30 mg Vitamin B<sub>6</sub>. Dieser Befund deckte sich mit anderen Untersuchungen bei Dialysepatienten.

In Tabelle 26 findet sich eine Aufstellung der Konzentrationsangaben für Vitamin B<sub>6</sub> bei Dialysepatienten anderer und der eigenen Untersuchung.

Auch hier wird deutlich, dass abhängig von der Bestimmungsmethode, der Zusammensetzung des Patientenkollektiv und einer Supplementation unterschiedliche Konzentrationen gefunden wurden.

Der Stoffwechsel von Vitamin B<sub>6</sub> ist bei Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz und Dialysetherapie besser untersucht als bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz ohne Dialysetherapie. Häufig ist eine schlechte Versorgungslage beschrieben worden (Teehan 1978, Kleiner 1980, Kopple 1981, Lacour 1983, Ross 1989, Guzman 1990, Arnadottir 1993, Tremblay 2000). Eine routinemäßige Supplementation führte zu höheren PLP-Konzentrationen im Plasma (Ross 1989, Kriley 1991, Arnadottir 1993, Bostom 1996, Henning 1999, Tremblay 2000) und zu besseren EAST-Koeffizienten (Kleiner 1980, Kopple 1981, Allman 1989, Moustapha 1999), sogar zu höheren Konzentrationen, als bei einem gesunden Vergleichskollektiv (Hong 1998, Genest 1999). Marumo et al. (1986) fanden bei Dialysepatienten eine höhere Plasma-B<sub>6</sub>-Konzentration (gemessen mit einer mikrobiologischen Methode) als bei den Kontrollen auch ohne Einsatz von Supplementen. Mit dieser Methode wird nicht nur PLP als aktives Vitamer, sondern wahrscheinlich auch PL erfasst, das bei den hier untersuchten Patienten signifikant höher als bei den Kontrollen lag und in einem höheren Maß zum Gesamt-Plasma-B<sub>6</sub> beitrug als bei den Kontrollen.



Tabelle 26: Literatur- und eigene Angaben zu Vitamin-B<sub>6</sub>-Konzentrationen im Plasma und Erythrozyten bei Dialysepatienten

Autor/ Jahr	Parameter/ Methode	untersuchte Probanden	Konzentrationen in nmol/l
Arnadottir 1993	HPLC : Plasma-PLP	18 Patienten ohne Supplementation 4 Monate 300 mg Vitamin B <sub>6</sub> täglich	7,1 ± 2,6 188 ± 75,2
Bostom 1995	Enzymassay: Pla-PLP	24 Patienten	95,1 (17,3 – 219,7)
Bostom 1996	Enzymassay: Pla-PLP	12 Patienten ohne Supplementation 15 Patienten mit 100 mg Vitamin B <sub>6</sub> /d	133,3 ± 91,4 200,6 ± 204,2
Fortin 1999	Enzymassay: Pla-PLP	10 Patienten ohne Supplementation	14,4
Kasama 1996	HPLC: Plasma-PLP	6 Patienten – Standarddialyse HF/HE Dialyse	214,5 ± 27,1 97,1 ± 39,2
Kriley 1991	HPLC: Plasma-PLP	8 Patienten mit 10 mg Vitamin B <sub>6</sub> /d	84
Lacour 1983	Enzymassay: Pla-PLP	17 Patienten	22,2 ± 2,47
Lindner 2002	HPLC: Plasma-PLP Plasma-PL Plasma-PA HPLC: Ery-PLP Ery-PL Ery-PA	17 Patienten ohne Supplementation	41,6 ± 30,3 37,3 ± 39,4 3244 ± 2468 89 ± 88,3 35,9 ± 47 77,8 ± 73,
	HPLC: Plasma-PLP Plasma-PL Plasma-PA HPLC: Ery-PLP Ery-PL Ery-PA	17 Patienten mit 200 mg Vitamin B <sub>6</sub> /d	98,6 ± 124,5 935 ± 1209 39234 ± 25921 1060 ± 1479 846 ± 1418 1170 ± 1381
Moustapha 1999	Enzymassay: Pla-PLP	176 Patienten mit 10 mg Vitamin B <sub>6</sub> /d	56,3 (47,3 – 66,9)
Mydlik 1997	Enzymassay: Pla-PLP	27 Patienten mit 6 mg Vitamin B <sub>6</sub> /d	127,3 ± 66,9
Okada 2000	HPLC: Plasma-PLP	14 Patienten ohne Supplementation 14 Patienten mit 60 mg Vitamin B <sub>6</sub> /d	23,9 ± 3,2 120,2 ± 21,4
Ross 1989	Enzymassay: Pla-PLP	11 Patienten ohne Supplementation 11 Patienten mit 5 mg Vitamin B <sub>6</sub> /d	16 ± 3 52 ± 7
Suliman 1999	HPLC: Plasma-PLP	10 Patienten ohne Supplementation 10 Patienten mit 200 mg Vitamin B <sub>6</sub> /d	96 ± 67 170 ± 50
Tremblay 2000	Enzymassay: Pla-PLP	168 Patienten ohne Supplementation 168 Patienten mit 10 mg Vitamin B <sub>6</sub> /d	20,0 ± 16,1 129,1 ± 95,8
Eigene Ergebnisse	HPLC: Plasma-PLP Plasma-PL Plasma-PA  HPLC: Ery-PMP Ery-PLP Ery-PL Ery-PA	72 Patienten mit 30 mg Vitamin B <sub>6</sub> /Woche	58,5 (9,2 - 449) 830 (15 - 5395) 6902 (1269 - 83536) 18,5 (6,0 - 139) 215 (53 - 1222) 258 (88 – 1422) 1050 (258 – 51497)

Fortin et al. (1999) fanden signifikante Verluste von wasserlöslichen Vitaminen, darunter auch Vitamin B<sub>6</sub>, während der Dialysetherapie und empfehlen im Hinblick auf geringe Speicher an wasserlöslichen Vitaminen bei kritischen Erkrankungen eine Supplementation.

Symptom eines Vitamin-B<sub>6</sub>-Mangels kann eine periphere Neuropathie sein. Okada et al. (2000) konnten die Symptome der Neuropathie bei Dialysepatienten durch die Gabe von 60 mg/d Vitamin B<sub>6</sub> verbessern.

Die Art der Hämodialyse hat einen Einfluss auf die PLP-Konzentration im Plasma, wie schon Descombes et al. (1993) vermuteten. Kasama et al. (1996) fanden bei High-Flux/High-Efficiency-Dialyse eine doppelte Clearance für PLP; die Plasma-PLP-Konzentrationen sanken von 202 nmol/l auf 97 nmol/l nach drei Monaten HF/HE-Dialyse und stiegen bei anschließender Standarddialyse wieder auf 182 nmol/l an. Die Patienten erhielten täglich ein Multivitaminpräparat, das 10 mg Vitamin B<sub>6</sub> enthielt. Die Autoren hielten diese Menge für ausreichend, um auch unter HF/HE-Dialyse die notwendige Versorgung zu erreichen.

Auffällig bei den Dialysepatienten gegenüber den Kontrollen sind die hohen PL- und PA-Konzentrationen sowohl im Plasma als auch in den Erythrozyten. Interessant ist auch weiterhin der signifikante Zusammenhang zwischen der Dauer der Dialysebehandlung und der Plasma-PL-Konzentration ( $r=0,257$ ,  $p=0,029$ ).

Da PA renal eliminiert wird, ist bei einer Nierenfunktionsstörung eine Akkumulation im Plasma zu erwarten. Ob diese hohen Konzentrationen im Plasma eine Auswirkung auf den Metabolismus des Vitamin B<sub>6</sub> selbst oder auf andere Stoffwechselwege haben, kann nach den wenigen vorliegenden Studien nicht beurteilt werden. Die sehr hohen PA-Konzentrationen in den Erythrozyten lassen vermuten, dass PA auch durch Zellmembranen in andere Gewebe gelangen kann. Ob hier Einflüsse auf den Metabolismus entstehen, muss noch untersucht werden. Es gibt einige ältere Untersuchungen aus den Jahren 1972 und 1961, die zeigten, dass bei einer Inkubation von 3  $\mu$ mol PN die Aktivität der Pyridoxal-Kinase in humanen Thrombozyten um 50 % durch 500  $\mu$ mol PA gesenkt wurde (Gaut 1972). Auch Wada et al. (1961) zeigten, dass die Aktivität der Pyridoxamin-Phosphat-Oxidase zu 52 % durch PA-5'-Phosphat inhibiert wurde. Um eine Relevanz der hohen PA-Konzentrationen für den Stoffwechsel von Vitamin B<sub>6</sub> oder anderen Metaboliten

nachzuweisen, sind weitere Untersuchungen notwendig, vor allem auch bei Patienten mit Nierenerkrankungen.

Lindner et al. (2003) beschrieben bei Dialysepatienten sehr hohe PL-Konzentrationen im Plasma und in den Erythrozyten, vor allem nach einer Supplementation. Die dreimonatige Supplementation mit täglich 200 mg Vitamin B<sub>6</sub> führte zu einer Erhöhung der Plasmaspiegel der Vitamin-B<sub>6</sub>-Vitamere (PLP:  $41,6 \pm 30,3$  nmol/l vs.  $98,6 \pm 124,5$  nmol/l; PL:  $37,3 \pm 39,4$  nmol/l vs.  $935 \pm 1209$  nmol/l, PA:  $3244 \pm 2468$  nmol/l vs.  $39234 \pm 25921$  nmol/l) als auch deren Spiegel in den Erythrozyten (PLP:  $89 \pm 88,3$  nmol/l vs.  $1060 \pm 1479$  nmol/l, PL:  $35,9 \pm 47$  vs.  $846 \pm 1418$  nmol/l; PA:  $77,8 \pm 73,8$  vs.  $1170 \pm 1381$  nmol/l). Die Autoren fanden vor der Supplementation einen Zusammenhang zwischen PLP in Plasma und Erythrozyten ( $r=0,48$ ,  $p<0,05$ ), nach der Supplementation war dieser Zusammenhang nicht mehr nachweisbar. Dafür korrelierten die PL-Konzentrationen stark miteinander ( $r=0,97$ ,  $p<0,001$ ). Die sehr hohen PA-Konzentrationen in den Erythrozyten lassen einen möglichen Effekt auf den Stoffwechsel des Vitamin B<sub>6</sub>, wie auch auf die Remethylierung des Homocysteins vermuten.

Es ist noch nicht klar, wie es zu der häufig beobachteten schlechten Versorgungslage an Vitamin B<sub>6</sub> bei Patienten mit Nierenerkrankungen und speziell mit Dialysetherapie kommt (Tabelle 26). Es werden eine verminderte Aufnahme (Allmann 1989; Gentile 1988, Wang 2002) [auch bei nicht restriktiver Diät (Gentile 1992)], eine veränderte Absorption und Ausscheidung (Makoff 1999), sowie eine vermehrte Dephosphorylierung bzw. Abbau diskutiert (Stracke 2000). Eine restriktive Aufnahme an Vitamin B<sub>6</sub> führt zunächst zu niedrigeren Plasma-PLP-Konzentrationen und zu einer verminderten Ausscheidung von PA mit dem Urin, während die Konzentration in den Geweben konstant bleibt. Erst nach mehreren Wochen sinken auch die Konzentrationen in Leber, Niere, Herz und Muskel, und auch die Aktivitäten der PL-Kinase und PMP-Oxidase in der Leber nehmen ab (Wei 1999).

Mydlik et al. (1993) fanden einen indirekten Hinweis, dass die Therapie mit rekombinantem humanem Erythropoietin das erythrozytäre Vitamin B<sub>6</sub> für die Hämoglobinsynthese konsumiert. Bei gleichem Anfangs-Hämatokrit und Supplementation in Höhe von 5 mg/d PN war der Effekt von PLP in vitro auf die Aspartat-Amino-Transferase bei den EPO-behandelten Patienten signifikant höher, die Versorgungslage also als schlechter einzuschätzen. Erst eine Supplementation

mit 20 mg/d PN senkte den PLP-Effekt wieder. In einer späteren Untersuchung (Mydlik 1997) wurde eine tägliche Dosis von 20 mg Vitamin B<sub>6</sub> bei einer EPO-Behandlung, und 50 mg/d um Parameter der zellulären Abwehr zu verbessern, vorgeschlagen. Casciato et al. (1984) konnten unter PN-Supplementation eine Verbesserung der immunologischen Parameter feststellen. Bei einer Therapie mit EPO plus Eisen konnte eine zusätzliche Zugabe von 50 bzw. 100 mg Pyridoxin täglich das Hämoglobin und/oder Hämatokrit nicht beeinflussen (Weissgarten 2001).

Einer der Gründe, warum für Vitamin B<sub>6</sub> bei Dialysepatienten verhältnismäßig viele Daten in der Literatur vorliegen, ist das Homocystein. Epidemiologische Studien haben erhöhte Plasmakonzentrationen nachgewiesen (Chaveau 1993, Bostom 1995), die zu einer erhöhten Sterblichkeit an koronaren Herzkrankheiten führen sollen (Jungers 1999, Parfrey 1999). Da PLP beim Abbau des Homocysteins als Coenzym beteiligt ist, wird Vitamin B<sub>6</sub> zusammen mit Folat und Vitamin B<sub>12</sub> supplementiert, um die Plasmakonzentration zu senken. Es fällt auf, dass Vitamin B<sub>6</sub> selten mit dem Nüchtern-Plasma-Homocystein (Lindner 2002) korreliert und nur gering durch Vitamin-B<sub>6</sub>-Supplementationen gesenkt werden kann. Bessere Zusammenhänge sind mit dem Methionin-Load zu finden. Hier lässt sich nach Supplementation mit Vitamin B<sub>6</sub> eine Verringerung der Plasma-Homocystein-Konzentration nachweisen. In wieweit eine geringere Sterblichkeit durch die Supplementation erreicht werden kann, wird derzeit in zahlreichen Studien untersucht (Kalantar-Zadeh 2003). Als Gründe für erhöhte Homocysteinspiegel bei Dialysepatienten wird eine verminderte Ausscheidung (Hultberg 1993) und eine erhöhte Rückresorption (Bostom 1995) diskutiert. Die Ausscheidung über die Niere ist dagegen bei gesunden Menschen von untergeordneter Bedeutung (Guldener 1998). Perna et al. (1995) vermuten, dass Urämie oder der Mangel an Cofaktoren (B-Vitamine) eine gestörte Methylierung verursachen, die zur Hyperhomocysteinämie führt. Durch die zurückgehaltenen Metabolite des extrarenalen Homocysteinstoffwechsels könnte ebenfalls eine Hemmung verursacht werden (Hultberg 1991).

Von den hier untersuchten Plasmaproben der Dialysepatienten lagen Daten zu Homocystein und dessen Metaboliten Methylmalonsäure, Cystathionin und 2-Methyl-Citronensäure vor (Tabelle 27, Busch 2000). Wie auch schon in anderen Studien

beobachtet, konnte kein Zusammenhang zwischen Plasma-PLP und Nüchtern-Serum-Homocystein hergestellt werden (Lakshmi 2001). Es fanden sich auch keine Zusammenhänge zwischen Homocystein und einem anderen Parameter des Vitamin-B<sub>6</sub>-Stoffwechsels. Deshalb wurde auch von anderen Autoren vorgeschlagen, nicht nur den Nüchternwert des Homocysteins im Plasma zu bewerten, sondern die Erhöhung nach einer Methioninbelastung (Bostom 1999).

Tabelle 27: Serumkonzentrationen von Homocystein und seinen Metaboliten bei Dialysepatienten

METABOLIT	MEDIAN (UND WERTEBEREICH)
Homocystein in µmol/l	21,9 (10 – 77)
Methylmalonsäure in nmol/l	882 (461 – 4290)
Cystathionin in nmol/l	1929 (740 – 6981)
2-Methylcitronensäure in nmol/l	1373 (707 – 2247)

Homocystein kann als urämisches Toxin betrachtet werden (Dhondt 2000). Die Ausscheidung erfolgt zwar nicht über die Niere, der renale Metabolismus bzw. Katabolismus ist jedoch von Bedeutung. Da Homocystein im Plasma proteingebunden vorliegt, kann es durch Dialyse nicht vollständig eliminiert werden (Dhondt 2000). Die Homocystein-Konzentration liegt im Plasma von Patienten mit Nierenerkrankungen doppelt bis vierfach höher als bei Kontrollen vor. Diese hohen Konzentrationen werden als Ursache für die Sterblichkeit an Herz-Kreislauf-Erkrankungen vermutet (Chaveau 1993). Um dem entgegen zu wirken, wurden Dialysepatienten mit den für den Homocysteinabbau wichtigen Vitaminen Folsäure, Vitamin B<sub>12</sub> und Vitamin B<sub>6</sub> supplementiert und damit auch die Konzentrationen gesenkt (Tremblay 2000, Ziakka 2001). Ein Beweis, dass diese Supplementierung von klinischem Erfolg war, liegt jedoch nicht vor. Bis eine effektivere Therapie gefunden ist, sollte darauf aber nicht verzichtet werden (Massy 2003).

### 5.1.4 Nierentransplantierte

Für Patienten nach der Transplantation lassen sich nur wenige Literaturangaben zum Vitamin-B<sub>6</sub>-Stoffwechsel finden (Tabelle 28). Die Arbeiten beschäftigten sich zumeist mit dem weiterhin erhöhten Plasma-Homocystein und der Möglichkeit, diesen Spiegel zu senken. Als Einflussfaktor kommen B-Vitamine in Frage, meist wurden aber nur Folat und Vitamin B<sub>12</sub> untersucht. Vitamin B<sub>6</sub> wurde zwar häufig mit supplementiert, aber nicht der Status erfasst. In Tabelle 28 sind die verfügbaren Literaturangaben und die eigenen Ergebnisse zusammengefasst.

Tabelle 28: Literatur- und eigene Angaben zu Vitamin-B<sub>6</sub>-Konzentrationen in Plasma und Erythrocyten von Nierentransplantierten

Autor/ Jahr	Parameter/ Methode	Probanden	Konzentrationen in nmol/l
Bostom 1997	Enzymassay Plasma-PLP	15 Patienten ohne Suppl. 14 Patienten mit Suppl.	29,8 40,8
Bostom 1998	Enzymassay Plasma-PLP	29 Patienten ohne Suppl.	40,3 (14,9 – 110,2)
Bostom 2001	Enzymassay Plasma-PLP	10 Patienten ohne Suppl.	36,3 (16,6 – 62,6)
Herrmann 2001	HPLC: Plasma-PLP	63 Patienten ohne Suppl.	32,4 (9,7 – 369)
Eigene Ergebnisse	HPLC: Plasma-PLP Plasma-PL Plasma-PA HPLC: Ery-PMP Ery-PLP Ery-PL Ery-PA	38 Patienten ohne Suppl.	203 (4 - 3034) 23 (4,2 - 4200) 380 (35 – 4167) 49,5 (28 - 125) 129 (88 - 210) 10,5 (2,0 – 26,2) 63,0 (16,0 - 380)

Nach der Transplantation einer Spenderniere und dem Ende der Dialysepflicht ist anzunehmen, dass sich der Stoffwechsel wieder den Gegebenheiten eines Nierengesunden annähert und physiologische Zusammenhänge nachweisbar sind. Das war aber bei den hier untersuchten Patienten nicht der Fall. Das mag einerseits der kleineren Probandenzahl geschuldet sein, kann aber auch damit begründet werden, dass eine transplantierte Niere funktionell nicht einer gesunden eigenen Niere entspricht. Die Kreatinin-Clearance liegt auch nach der Transplantation

dauerhaft unter der bei Gesunden, eine dauerhafte Nachbehandlung z.B. mit Immunsuppressiva ist erforderlich.

Die Plasma-Konzentrationen an PL und PA lagen höher als bei den gesunden Kontrollen (ebenso wie Kreatinin), aber wesentlich niedriger als bei den Dialysepatienten. Die Transplantation lag zwischen 1 und 174 Monaten zurück. Diese Dauer zeigte keinen Zusammenhang zu einem der Parameter des Vitamin-B<sub>6</sub>-Stoffwechsels.

Bostom et al. (1998) fanden bei Nierentransplantierten ähnliche, wenn auch niedrigere PLP-Plasma-Konzentrationen als bei Dialysepatienten, aber kein Anzeichen für eine schlechte Versorgungslage. Die hier untersuchten Patienten zeigten nach dem Plasma-PLP-Spiegel und der Summe aktiver Vitameren im Plasma eine gute Versorgungslage.

Auch bei Nierentransplantierten wurden erhöhte Homocysteinkonzentrationen im Serum gefunden und damit verbunden eine erhöhte Sterblichkeit an Herz-Kreislaufferkrankungen vermutet (Wilcken 1981, Arnadottir 1996, Bostom 1997, Ducloux 1998, Woodside 1999, Bertoni 2001, Shemin 2001). Für diese Patienten lagen Daten zu Homocystein und seinen Metaboliten vor (Tabelle 29, Stein 2001).

Tabelle 29: Serumkonzentrationen von Homocystein und seiner Metaboliten für Nierentransplantierte

METABOLIT	MEDIAN (UND WERTEBEREICH)
Homocystein in $\mu\text{mol/l}$	19,1 (10 – 49)
Methylmalonsäure in $\text{nmol/l}$	354 (172 – 1042)
Cystathionin in $\text{nmol/l}$	528 (212 – 8971)
2-Methylcitronensäure in $\text{nmol/l}$	346 (192 - 726)

Bei dem hier untersuchten Kollektiv fanden sich keine Zusammenhänge zwischen dem Plasma-PLP und den Nüchtern-Serum-Konzentrationen von Homocystein, noch

einen Zusammenhang zwischen Homocystein und den anderen Parametern des Vitamin-B<sub>6</sub>-Stoffwechsels. Es finden sich aber Hinweise auf einen Zusammenhang von Plasma-PLP mit Cystathionin ( $r=0,289$ ,  $p=0,078$ ) und der Summe der vitaminwirksamen Vitamere im Plasma und Cystathionin ( $r=0,317$ ,  $p=0,053$ ). Die Aussagen in der Literatur sind hier lückenhaft. Da Folsäure und Vitamin B<sub>12</sub> den größeren Einfluss auf Serum-Homocystein-Spiegel haben, wird Vitamin B<sub>6</sub> häufig nicht untersucht. Bostom et al. (1997) konnten durch 50 mg Vitamin B<sub>6</sub> den Nüchtern-Homocysteinspiegel um 12 % senken, eine Kombination der Vitamin B<sub>6</sub>, B<sub>12</sub> und Folsäure senkt den Serum-Homocystein-Spiegel um 25 %, bis zum Erreichen von Normalwerten (Bostom 2000).

### 5.1.5 Vergleich der Gruppen

Die Verhältnisse der Vitamere in Plasma und Erythrozyten waren charakteristisch für die Kontrollen und die einzelnen Patientenkollektive. Während bei gesunden Personen PLP das Hauptvitamer sowohl im Plasma als auch in den Erythrozyten darstellte und PA bzw. PL kaum eine Rolle spielten, verschob sich dieses Verhältnis mit Fortschreiten des Krankheitsbildes. Zunächst fand sich eine erhöhte Konzentration an PL, die, weil PL gut membrangängig ist, auch in den Erythrozyten zu finden war. PL wird in den Erythrozyten zu PLP phosphoryliert; auch diese Konzentrationen waren höher bei den supplementierten Patienten als bei den Kontrollen. Es lagen offensichtlich genügende Mengen des aktiven Vitamers PLP in den Zellen vor.

Interessant ist die Lage bei den Dialysepatienten. Die Plasma-PLP-Konzentrationen waren gegenüber den Kontrollen signifikant erniedrigt, während die Erythrozyten-PLP-Konzentrationen signifikant erhöht waren. Dieser vermeintliche Widerspruch lässt sich durch PL in Plasma und Erythrozyten erklären. In beiden Kompartimenten lagen bei Dialysepatienten signifikant höhere Konzentrationen vor. Hohe PL-Konzentrationen in den Erythrozyten standen einer Phosphorylierung zu PLP zur Verfügung und resultierten in höheren Erythrozyten-PLP-Konzentrationen, die eine bessere Versorgungslage als bei den Kontrollen darstellten. Aus den Plasma-PLP-Konzentrationen war das nicht ersichtlich. Bei einem Krankheitsbild wie einer terminalen Niereninsuffizienz sollte für die Bewertung der Versorgungslage nicht nur



die Plasma-PLP-Konzentration herangezogen werden, sondern eventuell die Summe aus PLP und PL im Plasma oder die Konzentrationen in den Erythrozyten. Für beide Parameter müssen Grenzen für die Bewertung der Versorgung evaluiert werden.

Eine weitere Besonderheit war PA. Bei den Kontrollen und bei den nicht dialysierten Niereninsuffizienten korrelierte PA im Plasma mit dem Kreatinin, mit sinkender Nierenleistung steigt die Konzentration beider Metaboliten an. Auch PA ist leicht membrangängig, was durch die hohen Konzentrationen in den Erythrozyten bei den Niereninsuffizienten und Dialysepatienten verdeutlicht wurde. Bei Dialysepatienten fand sich der Zusammenhang von Plasma-PA und Kreatinin nicht, durch die Dialyse wird die Plasma-Kreatinin-Konzentration und wahrscheinlich auch die Plasma-PA-Konzentration künstlich beeinflusst und nicht in gleichem Maße wie bei einer gesunden oder eingeschränkt funktionsfähigen Niere reguliert.

Das Hauptvitamer im Plasma der Kontrollen war das PLP mit durchschnittlich 65 %. Dieser Anteil sank bei den Niereninsuffizienten leicht auf 46 % und bei den Dialysepatienten auf nur 11 % und stieg für die Nierentransplantierten wieder auf 81 %. Der andere Anteil im Plasma entfiel auf PL.

PLP-Plasmakonzentrationen können keine vollständige Aussage über die tatsächliche Versorgung der Körperzellen machen, sie können aber als Diagnoseparameter herangezogen werden. Wie bei den Dialysepatienten gezeigt, waren die Plasma-PLP-Konzentrationen gegenüber den Kontrollen signifikant erniedrigt, während die Erythrozyten-PLP-Konzentrationen signifikant erhöht waren. Außerdem konnte für keine der Gruppen eine Korrelation von PLP in Plasma und Erythrocyten gefunden werden.

Für gesunde Personen mag es daher ausreichend sein, Plasma-Konzentrationen an PLP zu bestimmen, um eine Versorgungslage abzuschätzen, da dieses das Hauptvitamer im Plasma darstellt. Bei Dialysepatienten lagen nicht nur absolut höhere PL-Plasma-Konzentrationen vor, sie nahmen auch den Hauptteil des im Plasma vorhandenen Vitamin B<sub>6</sub> ein. Durch die leichte Membrangängigkeit kann es in die Zellen gelangen und dort in PLP umgewandelt werden und somit zur Bedarfsdeckung beitragen. Für Dialysepatienten ergab sich bei der Betrachtung der Summe aus PLP und PL ein gänzlich anderes Bild der Versorgungslage als bei alleiniger Berücksichtigung von PLP. Zudem muss beachtet werden, dass PL leicht

zu PA oxidiert werden kann und somit hohe PL-Konzentrationen hohe PA-Konzentrationen bedingen.

Tabelle 30: Gegenüberstellung der Plasmakonzentrationen in den verschiedenen Gruppen in nmol/l (unterschiedliche Buchstaben kennzeichnen signifikante Unterschiede nach dem Mann-Whitney-U-Test)

	NK	CNI	Dia	NT
PLP	76 <sup>A</sup>	209 <sup>B</sup>	58,5 <sup>C</sup>	203 <sup>B</sup>
PA	33,8 <sup>A</sup>	259 <sup>B</sup>	6902 <sup>C</sup>	308 <sup>D</sup>
PL	45 <sup>A</sup>	285 <sup>B</sup>	830 <sup>C</sup>	23 <sup>D</sup>
Vitamin B <sub>6</sub>	126 <sup>A</sup>	515 <sup>B</sup>	916 <sup>C</sup>	254 <sup>D</sup>

Bemerkenswert war, dass der Anteil von Plasma-PL nach Transplantation einer Niere auf einem niedrigeren Niveau verbleibt und auch in den Erythrozyten erniedrigt detektierbar war.

Der Mann-Whitney-U-Test ergab signifikante Unterschiede zwischen den Plasmakonzentrationen von PA zwischen allen Gruppen, weitere Unterschiede zwischen den Gruppen sind in Tabelle 30 dargestellt.

Von einigen Autoren wurde in letzter Zeit die Aussagekraft von Plasma-PLP als Statusparameter hinterfragt. Huang et al. (1998) schlugen Plasma-PL-Konzentrationen als besseren Statusindikator vor, weil dieses Vitamin durch einen raschen Transport in die Erythrozyten gelangt und somit den Status direkt beeinflusst. Die Erythrozyten-PLP-Konzentration wurde von den Autoren als Indikator für eine gute oder marginale Zufuhr und die Erythrozyten-PL-Konzentrationen als Maß für den Zustand nach Repletion vorgeschlagen.

Die Plasma- und Erythrozyten-Konzentrationen an Vitamin B<sub>6</sub> hängen nicht nur mit der alimentären Zufuhr zusammen, sondern wie im Vorangegangenen gezeigt auch mit der Funktionsfähigkeit der Niere. Daneben beeinflusst die im Plasma vorliegende alkalische Phosphatase durch ihre Aktivität den Abbau von PL zu PA im Plasma. Whyte et al. (1985) fanden bei Patienten mit Hypophosphatasie stark erhöhte

Plasma-PLP-Konzentrationen und kaum messbare PA-Ausscheidungen, kombiniert mit einer verringerten Aktivität der unspezifischen alkalischen Phosphatase, während bei Patienten mit Nierenerkrankungen die Aktivität der alkalischen Phosphatase oft erhöht ist. Berg et al. (1990) fanden bei gesunden Probanden eine negative Korrelation zwischen Plasma-PLP und der Aktivität der alkalischen Phosphatase. Die alkalische Phosphatase regulierte die extrazellulären, aber nicht die intrazellulären PLP-Konzentrationen.

Tabelle 31: Gegenüberstellung der Erythrozytenkonzentrationen in den verschiedenen Gruppen in nmol/l (unterschiedliche Buchstaben kennzeichnen signifikante Unterschiede nach dem Mann-Whitney-U-Test)

	NK	CNI	Dia	NT
PMP	6,7 <sup>A</sup>	8,1 <sup>B</sup>	18,5 <sup>C</sup>	49,5 <sup>D</sup>
PLP	99,5 <sup>A</sup>	251 <sup>B</sup>	215 <sup>B</sup>	129 <sup>C</sup>
PA		11,0 <sup>B</sup>	1050 <sup>C</sup>	63,0 <sup>A</sup>
PL	73,4 <sup>A</sup>	41,9 <sup>B</sup>	258 <sup>C</sup>	10,5 <sup>D</sup>
Vitamin B <sub>6</sub>	183,6 <sup>A</sup>	306 <sup>B</sup>	492 <sup>C</sup>	187 <sup>A</sup>

Vitamin B<sub>2</sub> als Coenzym für die PMP-Oxidase greift in die Umwandlung von PNP oder PMP in PLP ein und hat einen Einfluss auf die Plasmaspiegel. Durch die Supplementation mit einem Multivitamin-Präparat, welches auch Vitamin B<sub>2</sub> enthält, wird einer eventuellen Unterversorgung vorgebeugt. Weiterhin beeinflussen Mg und Zn die Aktivität der PL-Kinase, bzw. sind Wechselwirkungen mit dem Enzym in Leber und Erythrozyten bekannt (Shane 1978).

Coburn et al. (2002) beschrieben den Zusammenhang zwischen dem Quotienten aus PA und PL im Plasma und den Kreatinin-Konzentrationen. Dieser Quotient blieb bei den untersuchten Probanden (gesunde nichtschwangere Frauen, schwangere Frauen, stillende Frauen) unabhängig von einer Supplementation gleich. Die Autoren schlossen daraus, dass der Quotient unterschiedlich auf eine erhöhte nutritive

Vitamin-B<sub>6</sub>-Zufuhr und auf eine Nierenfunktionsstörung reagierte, und dass der Quotient ein Maß für die Nierenfunktion darstellte. Diese Ergebnisse konnten in dieser Arbeit nicht bestätigt werden, es gab in keiner der Gruppen einen Zusammenhang zwischen dem Quotienten PA/PL und dem Plasma-Kreatinin-Spiegel. Im Vergleich zwischen den Gruppen konnten für den Quotienten folgende Rangfolge gefunden werden: für das Normalkollektiv lag der Quotient mit 1,05 am niedrigsten, gefolgt von den Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz mit 1,35. Für die Dialysepatienten wurde ein Quotient von 26,0 und für die Patienten nach Nierentransplantation von 54,1 errechnet. Die Quotienten der Gruppen unterschieden sich signifikant untereinander. Bei den Nierentransplantatierten führten die gegenüber den Gesunden erhöhten Plasma-PA-Konzentrationen und die stark erniedrigten Plasma-PL-Konzentrationen zu den hohen Quotienten. Wenn der Quotient ein Maß für die Nierenfunktion darstellen würde, müsste sich eine andere Rangfolge unter den Gruppen ergeben.

## 5.2. Kinetik von Pyridoxin bei Dialysepatienten

In der Literatur gibt es einige Untersuchungen an gesunden Probanden zur Kinetik der Vitamin-B<sub>6</sub>-Vitamere im Plasma nach oraler Gabe eines Vitaminpräparates oder von Lebensmitteln. Deren typischer Verlauf im Plasma ist in Abbildung 33 dargestellt.

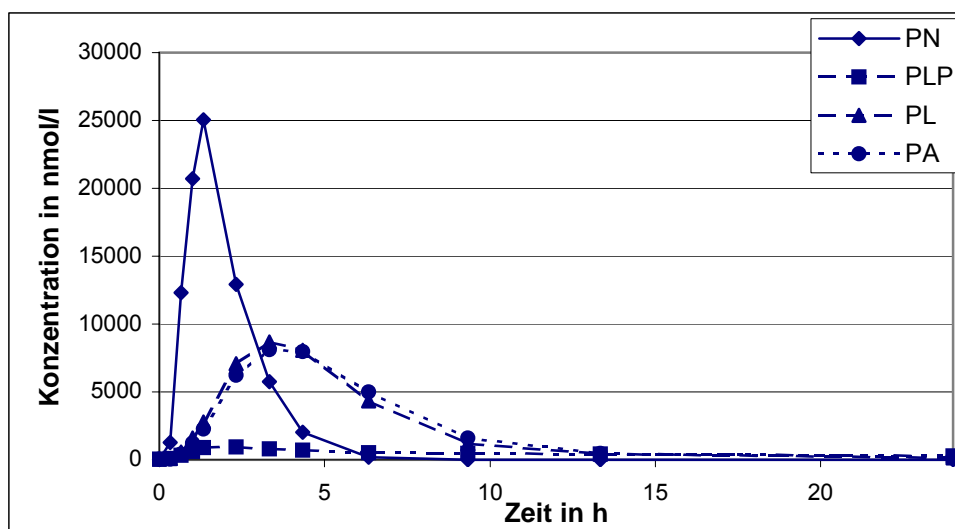


Abbildung 33: Vergleich der Konzentrationsverläufe im Plasma  
(Aus: Speitling 1991)

In dieser Hochdosis-Studie (Speitling 1991, 600 mg PN-HCl einmalig) mit neun gesunden Probanden wurde eine einphasige PN-Elimination aus dem Plasma ermittelt, andere B<sub>6</sub>-Vitamine wurden zweiphasig eliminiert, mit einer Adaption an die zugeführte Menge. Dabei erreichte im Plasma PN nach 1,33 h eine Maximalkonzentration von 25053 nmol/l, PLP nach 2,33 h von 945 nmol/l, PL nach 3,33 h von 8682,2 nmol/l und PA nach 3,33 h von 8104,2 nmol/l.

In einer Studie (Schadewald 2001) mit 10 Probanden und 100 mg oraler Einmaldosis erreichte PN nach 0,9 h eine Maximalkonzentration von 2724 nmol/l, PLP nach 6,3 h von 1090 nmol/l, PL nach 2,1 h von 2252 nmol/l und PA nach 2 h von 2350 nmol/l.

Die Kinetik an gesunden Probanden erreichte signifikant unterschiedliche Maximalkonzentrationen an PN, PLP und an PA verglichen mit den Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz. Die korrespondierenden Zeiten für die Maximalkonzentrationen waren teilweise verschoben, bzw. der Verlauf hat andere Besonderheiten.

Die Nüchtern-PLP-Konzentrationen im Plasma lagen bei den niereninsuffizienten Patienten höher als bei den Gesunden. Die Kurve für PLP im Plasma zeigte ein erstes Maximum bei einer Stunde und ein zweites Maximum bei ca. 10 Stunden. Dieser Verlauf spricht dafür, dass PLP aus einem Speicherkompartiment freigesetzt wurde. Gegenüber dem Maximum bei gesunden Probanden bei 6,0 Stunden lag eine signifikante zeitliche Verschiebung vor.

PN zeigte bei einer Stunde ein ähnliches zeitliches Maximum wie bei den gesunden Probanden, die korrespondierende Konzentration von 564 nmol/l lag aber signifikant unter der Konzentration der Gesunden. Diese niedrigeren Konzentrationen resultierten entweder aus einer geringeren Resorption oder aus einer schnelleren Metabolisierung. Da die Resorption im Darm nahezu unlimitiert stattfindet, ist ein schnellerer Stoffwechsel zu vermuten.

Die Nüchtern-PL-Konzentrationen im Plasma lagen signifikant höher als bei den Gesunden. Die Kurve zeigte einen ähnlichen Verlauf wie bei den gesunden Probanden, das Maximum lag bei zwei Stunden und die Maximalkonzentration mit 2406 nmol/l im Bereich der Kontrollen.

Die Nüchtern-PA-Konzentrationen im Plasma lagen signifikant höher als bei den Gesunden. Die Verlaufskurve zeigte mit 4 Stunden ein signifikant späteres Maximum als die gesunden Probanden mit 2 Stunden; die Maximalkonzentration lag mit 51349 nmol/l signifikant höher als bei den Gesunden mit 2350 nmol/l. Auch bei gesunden Probanden fielen große Mengen an PA an, die rasch renal eliminiert wurden, bei den Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz war das nicht möglich und so fanden sich über 20fach höhere Maximalkonzentrationen im Plasma.

Für den Verlauf im Vollblut lagen keine Vergleichsdaten vor. Die eigenen Untersuchungen zeigten für PN ein Maximum bei 0,75 h mit 368 nmol/l als mittlerer Maximalkonzentration, PLP bei 10 h mit 134 nmol/l, PL bei 3 h mit 727 nmol/l und PA bei 5 h mit 25137 nmol/l. Die Kurven zeigten einen ähnlichen Verlauf wie im Plasma.

Da die Aufnahme über den Darm nahezu unlimitiert stattfindet, ist die Ausscheidung der Hauptweg der Regulation. Tatsächlich stieg mit einer erhöhten Aufnahme auch die renale Ausscheidung von PA. Die Kinetik der Ausscheidung folgte einem zweiphasigen Verlauf, der aus mindestens zwei Pools hervorging. Das wäre zum ersten ein kleinerer Pool mit hoher Turnover-Rate und ein größerer Pool mit niedriger Turnover-Rate. Die Ausscheidung von PA war spezifisch für den kleineren Pool (Coburn 1996). Die Unterscheidung der Kompartimente erfolgte nicht durch anatomische Abgrenzung, sondern durch Unterschiede in der physiologischen Aktivierbarkeit (Leklem 2001). Untersuchungen an unterschiedlich markiertem PM, PL und PN haben gezeigt, dass die Bildung von PA endogen erfolgt.

Hohe Dosen an Vitamin B<sub>6</sub>, unabhängig ob oral oder intravenös appliziert, führten sehr rasch zu hohen Plasma-PA-Konzentrationen, die renal eliminiert wurden. Da bei den Dialysepatienten die renale Eliminationsfunktion fast vollständig zum Erliegen gekommen ist, konnte PA nicht entfernt werden und häufte sich weiterhin an. Es werden Maximalkonzentrationen erreicht, die weit über denen gesunder Personen lagen. In wieweit diese PA-Konzentrationen einen Einfluss auf andere Stoffwechselwege haben, muss weiter untersucht werden.

Die Kinetik des Vitamin B<sub>6</sub> unterscheidet sich an verschiedenen Punkten signifikant von der gesunder Personen. Für eine Optimierung einer Therapie zur Vermeidung eines Mangels bzw. der Gewährleistung einer guten Versorgungslage sind weitere Untersuchungen sowohl mit unterschiedlichen Dosen als auch langfristige Studien zu verschiedenen Markern des Vitamin-B<sub>6</sub>-Stoffwechsels notwendig.

### 5.3 Veränderung des Vitamerspektrums durch Dialyse

Durch die Hämodialyse wurden alle Vitamin-B<sub>6</sub>-Vitameren beeinflusst. Im Plasma sanken PLP, PL und PA, wenn auch nicht in gleichem Maße. PLP und PL werden an Albumine gebunden transportiert und sollten somit vor einem zu großem Verlust des Organismus geschützt sein. Zu PA sind diese Mechanismen nicht untersucht, eine aktive renale Elimination ist bekannt, und eine Entfernung aus dem Plasma durch Hämodialyse sollte in großem Umfang möglich sein. Die hier untersuchten Dialysepatienten zeigten aber einen größeren Abfall bei den Plasma-Vitaminen PLP und PL als bei PA. Es ist möglich, dass durch einen weiteren Abbau der Vitameren PLP und PL deren Konzentrationen gesenkt wurden, zusätzlich zu den Verlusten über die Dialyse. PA als Reaktionsprodukt würde somit nachgebildet und die Reduktion durch die Dialyse teilweise kompensiert.

In den Erythrozyten fand ebenfalls eine Reduktion der Konzentrationen statt, wobei PLP im Durchschnitt am stärksten betroffen war. Das deckt sich gut mit den Daten aus dem Plasma. Weiterhin wurde PA stark gesenkt. Bei drei der Patienten war nach der Dialyse PA in den Erythrozyten nicht mehr nachweisbar, die im Plasma vorliegenden PA-Konzentrationen lagen bei diesen Patienten unter 1000 nmol/l. Für die anderen Patienten mit nachweisbarer PA in den Erythrozyten lagen Plasma-PA-Konzentrationen über 1000 nmol/l vor. Möglicherweise kann PA erst beim dauerhaften Überschreiten dieser Konzentration in Zellen wie in Erythrozyten gelangen.

Die Konzentrationen vor der Dialyse korrelierten positiv mit den jeweiligen Konzentrationen nach der Dialyse. Eine hohe prädialytische Konzentration an PLP in Plasma und Erythrozyten garantierte also eine höhere Konzentration auch nach der Dialyse. Das gleiche galt auch für PL und PA. Supplementation mit Vitamin B<sub>6</sub> erhöhte die Plasma- und Erythrozytenkonzentrationen der einzelnen Vitameren und konnte so eine adäquate prädialytische PLP-Plasma-Konzentration gewährleisten, zumal die Supplementation am Abend nach der Dialysebehandlung stattfand, also unmittelbar nach dem Verlust.

Die Untersuchungen in Abschnitt 4.1.3 zeigten aber auch, dass PL und PA im Plasma positiv miteinander korrelierten, also hohe PL-Konzentrationen zu hohen PA-Konzentrationen führten. Die hohen PA-Konzentrationen, die auch in den

Erythrozyten nachweisbar waren, können möglicherweise Auswirkungen auf den Vitamin-B<sub>6</sub>- oder andere Stoffwechselvorgänge haben.

## 6. Abschussbetrachtungen

Der Vitamin-B<sub>6</sub>-Stoffwechsel von Patienten mit Nierenerkrankungen, betrachtet anhand der Plasma- und Erythrozyten-Konzentrationen, unterschied sich in vielen Bereichen von gesunden Kontrollen. Es kommen verschiedene Einflussfaktoren in Frage. Neben einer verringerten alimentären Aufnahme und einer möglichen geringeren Absorption, bzw. erhöhten Ausscheidung kommen zusätzlich endogene Einflüsse zum Tragen. Die Leber als zentrales Stoffwechselorgan nicht nur des Vitamin-B<sub>6</sub>-Stoffwechsels schüttet PLP ins Plasma aus, das mit dem Blutkreislauf in die Zielzellen gelangt. Die Bindung bzw. der Transport erfolgt über Plasmaalbumine und das Hämoglobin in den Erythrozyten. Als Folge einer Nierenerkrankung kann eine Anämie und auch eine Hypoalbuminämie auftreten, die direkt einen Einfluss auf den Transport des Vitamin B<sub>6</sub> und damit seiner Verfügbarkeit haben. Zusätzlich scheint eine Therapie mit Erythropoietin Vitamin B<sub>6</sub> zu konsumieren. Ein weiterer Angriffspunkt ist der Abbau zu PA. Die Oxidation von PL z.B. durch die alkalische Phosphatase kann mit einer erhöhten Enzymaktivität auch stark erhöht sein. Die Kombination von niedrigem Plasmaalbumin bzw. Hämoglobin und eine erhöhte Enzymaktivität verstärken diesen Effekt noch. Hinzu kommt die Vernetzung des Stoffwechsels mit Vitamin B<sub>2</sub>, dessen Versorgungsstatus wiederum den Status von Vitamin B<sub>6</sub> beeinflussen kann.

Diese Faktoren haben zu einer Routinesupplementation der Patienten mit einem Multivitaminpräparat geführt, da von den (patho)physiologischen Besonderheiten nicht nur das Vitamin B<sub>6</sub> betroffen ist. Durch diese Supplementation konnten die Parameter des Vitamin-B<sub>6</sub>-Stoffwechsels verbessert werden. Beschränkt man sich nur auf die gebräuchlichen Plasma-PLP-Konzentrationen, so lag eine sehr gute Versorgungslage vor. Als Folge der Nierenerkrankung kam es aber zu einer starken Verschiebung des Vitamermusters sowohl im Plasma als auch in den Erythrozyten und zusätzlich zu einer Anhäufung des Abbauproduktes PA in Plasma und in Erythrozyten. Da PA aktiv renal im gesunden Organismus ausgeschieden wird, häufte es sich zu sehr hohen Konzentrationen an.



Nach einer Supplementation fand eine rasche Metabolisierung vom PN zu PL und PLP statt, es wurde aber auch ein nicht geringer Umfang zu PA oxidiert. Auch bei Patienten mit Nierenerkrankungen fand diese Metabolisierung statt. Die anfallende PA konnte aber nicht renal eliminiert werden und erreichte extreme Konzentrationen, die nur sehr langsam wieder sanken. Auch andere Parameter der Vitamin-B<sub>6</sub>-Kinetik unterschieden sich signifikant von denen bei gesunden Kontrollen. So traten nach Supplementation niedrigere PN-Konzentrationen im Plasma auf, das Erreichen der Maximalkonzentration von PLP und PA war zeitlich nach hinten verschoben.

Auch wenn der Versorgungsstatus an Vitamin B<sub>6</sub> nicht akut für den Krankheitsverlauf und die Lebensqualität der Patienten mit Nierenerkrankungen verantwortlich ist, so haben seine vielfältigen Funktionen im Stoffwechsel zumindest langfristig einen Einfluss. Die Kenntnisse, die bereits bei gesunden Personen gewonnen wurden, müssen für das Krankheitsbild der Nierenerkrankung überprüft und gegebenenfalls korrigiert werden.

Um einer eventuellen Unterversorgung speziell bei Dialysetherapie vorzubeugen, ist eine Supplementation angezeigt. PN aus Supplementen kann schnell resorbiert werden, im Plasma werden große Überschüsse rasch zu PA oxidiert und können nicht mehr als aktives Coenzym dem Stoffwechsel zur Verfügung stehen. Um diese „Überreaktion“ zu minimieren, sollten eher niedrigere Dosen täglich supplementiert werden.

## 7. Zusammenfassung

Vitamin B<sub>6</sub> hat durch seinen Coenzymcharakter bei über 100 Enzymen einen ubiquitären Einfluss auf den Stoffwechsel. Die normalerweise gute alimentäre Versorgung in der gesunden Bevölkerung kann bei bestimmten Erkrankungen wie einer Nierenfunktionsstörung nicht gewährleistet werden. Dafür sprechen beispielsweise die unspezifischen Symptome bei Nierenerkrankungen, die Mangelsymptomen an Vitamin B<sub>6</sub> sehr ähneln. Diese historischen Beobachtungen haben zu einer Supplementation geführt, ohne dass genaue Befunde über die Auswirkungen, gewollt oder ungewollt, vorliegen.

Ein Vergleich der Konzentrationen der B<sub>6</sub>-Vitamerie in Plasma und Erythrozyten zeigte signifikant unterschiedliche absolute Konzentrationen zwischen gesunden Kontrollen, chronisch niereninsuffizienten Patienten, terminal niereninsuffizienten Patienten mit Dialysetherapie sowie Nierentransplantierten als auch signifikant unterschiedliche Verteilungsmuster.

Die Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz wiesen signifikant höhere PLP-Plasma-Konzentrationen auf als die Kontrollen, die sich auch in den Erythrozyten widerspiegelten. Die Vitamere PL und PA lagen im Plasma der Niereninsuffizienten ebenfalls erhöht vor. PL und PA im Plasma korrelierten miteinander, ein Hinweis auf den direkten Abbau durch die alkalische Phosphatase. Im Gegensatz zu den Kontrollen fand sich auch PA in den Erythrozyten, die mit den Konzentrationen im Plasma korrelierte. Damit lag nahe, dass bei bestimmten Konzentrationen, die bei Gesunden nicht vorlagen, PA in Zellen gelangen kann.

Trotz Supplementation lagen die PLP-Plasma-Konzentrationen der Dialysepatienten signifikant unter denen der Kontrollen. Das ebenfalls vitaminwirksame PL lag im Plasma dagegen erhöht vor, und eine Summe aus beiden Vitaminen zeigte eine bessere Versorgung der Dialysepatienten an. In den Erythrozyten lagen bei den Dialysepatienten höhere PLP-Konzentrationen vor als bei den Kontrollen, resultierend aus den ebenfalls höheren PL-Konzentrationen. Auch bei den Dialysepatienten korrelierten die PA-Konzentrationen in Plasma und Erythrozyten, hier lagen ungleich höhere Konzentrationen vor (siehe Tabellen 30 und 31).

Anhand der Verteilungsmuster bei den Nierentransplantierten wird deutlich, dass kein Normalzustand, vergleichbar mit den gesunden Kontrollen, für den Vitamin-B<sub>6</sub>-Stoffwechsel erreicht wurde. Die Plasma-Konzentrationen von PLP und PA lagen signifikant über denen der Kontrollen. Hohes PLP resultierte aus einer guten Versorgung, eventuell auch über Supplemente. Hohes PA deutete auf eine eingeschränkte Nierenfunktion hin, da die renale Elimination einer Akkumulation entgegenwirkte. PL im Plasma der Nierentransplantierten war dagegen erniedrigt, ebenso wie PL in den Erythrozyten. In den Erythrozyten lag PLP höher vor, als bei den Kontrollen, korrelierend zu den Plasma-Konzentrationen ließ sich auch PA nachweisen.

Während im Plasma der gesunden Personen PLP mit ca. 70 % das Hauptvitamer darstellte, sank sein Anteil bei den Dialysepatienten zugunsten von PL auf unter 20 % und stieg nach der Nierentransplantation wieder auf über 80 %. Das spiegelte sich auch in den Erythrozyten wider. Bei den Kontrollen stellte PLP das Hauptvitamer dar, das bei chronischer Niereninsuffizienz und stärker noch bei Dialysetherapie durch PL verdrängt wurde. Bei den Nierentransplantierten lag PLP wieder als Hauptvitamer vor.

Die Anhäufung von PA war durch die fehlende renale Elimination bei Nierenerkrankungen zu erwarten. Dass dieses Abbauprodukt aber bei hohen Konzentrationen auch in Zellen wie den Erythrozyten zu finden war, wurde bisher noch nicht beobachtet. Diese sehr hohen Konzentrationen (bis 50000 nmol/l bei einem Dialysepatienten) können auf andere Stoffwechselvorgänge Einfluss nehmen. Einige ältere Arbeiten haben einen hemmenden Effekt auf Enzyme des Vitamin-B<sub>6</sub>-Stoffwechsels gezeigt.

Durch Hämodialyse werden die Konzentrationen der Vitamin-B<sub>6</sub>-Vitamer in Plasma und Erythrozyten beeinflusst. Im Plasma wurden PLP, PL und PA reduziert, jedoch nicht in gleichem Maße. Obwohl PLP im Plasma größtenteils an Albumin gebunden ist, erfuhr es die größte Reduktion um ca. 70 %, während die Konzentrationen von PL und PA nur um 50 % abnahmen. PA liegt nicht gebunden im Plasma vor, eine gute Elimination mit dem Dialysat ist anzunehmen. Es ist möglich, dass während der Dialyse durch Dephosphorylierung von PLP zu PL und anschließender Oxidation PA

nachgebildet wird und somit die Plasmaspiegel nicht so stark sinken, wie zu vermuten wäre.

In den Erythrozyten erfuhren die Vitamere größtenteils eine Reduktion. Das Bild ist aber nicht so eindeutig wie im Plasma. PMP verhielt sich indifferent und schwankte nur in geringem Maße. PLP wurde um durchschnittlich 60 % reduziert, ebenso wie PA. In einem Fall konnte nach der Dialyse kein PA mehr in den Erythrozyten nachgewiesen werden. Die Konzentrationen in Plasma und Erythrozyten korrelierten jeweils vor und nach der Dialyse, das heißt, hohe prädialytische Konzentrationen garantieren relativ höhere Konzentrationen nach der Dialyse sowohl im Plasma als auch in den Erythrozyten.

Für PLP ist das positiv zu bewerten, für PA eher negativ.

Die Biokinetik einer oralen Einmalgabe von 100 mg PN-HCl zeigte teilweise inhomogene Verläufe. Nach der Supplementation fanden sich niedrigere Plasma-Konzentrationen an PN als bei gesunden Personen, der Zeitpunkt des Erreichens der Maximalkonzentration ist identisch. Für PLP lagen die Maximalkonzentrationen niedriger und wurden zu einem späteren Zeitpunkt erreicht. Für PL entsprachen die Maximalkonzentration und auch deren korrespondierender Zeitpunkt denen bei Gesunden, wogegen PA eine signifikant erhöhte Maximalkonzentration zu einem späteren Zeitpunkt erreichte. Für Vollblut oder Erythrozyten gab es in der Literatur keine Angaben, so dass kein Vergleich möglich war. Auffällig war, dass es zu sehr unregelmäßigen Verläufen der einzelnen Vitamere, mit Ausnahme von PA, kam.

## 8. Literatur

ALLGOOD Victoria E, Cidlowski JA (1991) "Novel role for vitamin B<sub>6</sub> in steroid hormone action: a link between nutrition and the endocrine system" *J Nutr Biochem* **2**: 523-534

ALLMAN Margaret A, Truswell AS, Tiller DJ, Stewart PM, Yau DF, Horvath JS, Duggin GG (1989) "Vitamin supplementation of patients receiving hemodialysis" *Med J Aust* **150**: 130-133

APELAND Terje, Mansoor MA, Pentieva K, McNulty H, Strandjord RE (2003) "Fasting and post-methionine loading concentrations of homocysteine, Vitamin B<sub>2</sub>, and Vitamin B<sub>6</sub> in patients on antiepileptic drugs" *Clin Chem* **49**: 1005-1008

ARNADOTTIER Margret, Hultberg B, Vladov V, Nilsson-Ehle P, Thysell H (1996) "Hyperhomocysteinemia in cyclosporine-treated renal transplant recipients" *transplantation* **61**: 509-512

ARNADOTTIR M, Brattström L, Simonsen O, Thysell H, Hultberg B, Anderson A, Nilsson-Ehle P (1993) "The effect of high-dose pyridoxine and folic acid supplementation on serum lipid and plasma homocysteine concentrations in dialysis patients" *Clin Nephrol* **40**: 26-240

BACHMANN J, Tepel M, Zidek W, Riezler R, Raidt H, Graefe U, Langer K (1995) "Hyperhomocysteinemia and the risk for vascular disease in hemodialysis patients" *J Am Soc Nephrol* **6**: 121-125

BAILEY AL, Wright AJA, Southon S (1999) "High performance liquid chromatography method for the determination of Pyridoxal-5-phosphate in human plasma: How appropriate are cut-off values for vitamin B<sub>6</sub> deficiency?" *Eur J Clin Nutr* **53**: 448-455

BATES CJ, Pentieva KD, Prentice A, Mansoor MA, Finch S (1999) "Plasma pyridoxal phosphate and pyridoxic acid and their relationship to plasma homocysteine in a representative sample of British men and woman aged 65 years and over" *Br J Nutr* **81**: 191-201

BENABE Julio E, Martinez-Maldonado M. (1998) "The impact of malnutrition on kidney functions" in: *Miner Electrolyte Metab* **24**: 20 – 26

BENDER DA (1993) "Lack of concordance between two biochemical indices of vitamin B<sub>6</sub> nutritional status" *Proc Nutr Soc* **52**: 315 A

BENDER David A (1987) "Oestrogens and vitamin B<sub>6</sub> – Actions and interactions" *Wld Rev Nutr Diet* **51**: 140-188

BERG A vd, Rietzler R, Naurath HJ (1993) "Vitamin-B-Mangel im Alter" *Münch Med Wschr* **39**: 506-509

BERG Henk, Bode W, Mocking JAJ, Löwick RH (1990) "Effect of aging on vitamin B<sub>6</sub> status and metabolism" *Ann NY Acad Sci* **585**: 96-105

BISP Marianne R, Bor MV, Heinsvig EM, Kall MA, Nexø E (2002) "Determination of vitamin B<sub>6</sub> vitamers and pyridoxic acid in plasma: development and evaluation of a High-Performance Liquid Chromatographic Assay" *Anal Biochem* **305**: 82-89

BITSCH Roland (1993) "Vitamin B<sub>6</sub>" *Int J Vit Nutr Res* **63**: 278-281

BITSCH Roland, Möller J. (1989) "Analysis of B<sub>6</sub> vitamers in foods using a modified High-Performance Liquid Chromatographic method" *J Chromatogr* **463**: 207-211

BOR Mustafa Vakur, Refsum H, Bisp MR, Bleie O, Schneede J, Nordrehaug JE, Ueland PM, Nygard OK, Nexø E (2003) "Plasma vitamin B<sub>6</sub> vitamers before and after oral vitamin B<sub>6</sub> treatment. A randomised placebo-controlled study" *Clin Chem* **49**: 155-161

BOSTOM AG, Shemin D, Gohh RY, Verhoef P, Nadeau MR, Bianchi LA, Hopkins-Garcia BJ, Jaques PF, Selhub J, Dworkin L, Rosenberg IH (1998) "Lower fasting total plasma homocysteine levels in stable renal transplant recipients versus maintenance dialysis patients" *Transplantation Proceedings* **30**: 160-162

BOSTOM Andrew G, Culleton BF (1999) "Hyperhomocysteinemia in chronic renal disease" *J Am Soc Nephrol* **10**: 891-900

BOSTOM Andrew G, Gohh RY, Beaulieu AJ, Nadeau MR, Hume AL, Jacques PF, Selhub J, Rosenberg IH (1997) "Treatment of hyperhomocysteinemia in renal transplant recipients – A randomized, placebo-controlled trial" *Ann Intern Med* **127**: 1089-1092

BOSTOM Andrew G, Shemin D, Gohh RY, Beaulieu AJ, Badley P, Massy ZA, Jacques PF, Dworkin L, Selhub J (2001) "Treatment of hyperhomocysteinemia in hemodialysis patients and renal transplant recipients" *Kidney Int* **59** Suppl **78**: S246-S252

BOSTOM Andrew G, Shemin D, Gohh RY, Beaulieu AJ, Jacques PF, Dworkin L, Selhub J (2000) "Treatment of mild hyperhomocysteinemia in renal transplant recipients versus hemodialysis patients" *Transplantation* **69**: 2128-2131

BOSTOM Andrew G, Shemin D, Lapane KL, Hume AL, Yoburn D, Nadeau MR, Bendich A, Selhub J, Rosenberg IH (1996) "High dose B-vitamin treatment of hyperhomocysteinemia in dialysis patient" *Kidney Int* **49**: 147-152

BOSTOM Andrew G, Shemin D, Lapane KL, Miller JW, Sutherland P, Nadeau M, Seyoum E, Hartman W, Prior R, Wilson PWF, Selhub J (1995) "Hyperhomocysteinemia and traditional cardiovascular disease risk factors in end-stage renal disease patients on dialysis: a case control study" *Atherosclerosis* **114**: 93-103

BRATTSTRÖM Lars, Israelson B, Norrving B, Bergqvist D, Thörne J, Hultberg B, Hamfelt A (1990) "Impaired homocysteine metabolism in early-onset cerebral and peripheral occlusive disease – Effects of pyridoxine and folic acid treatment" *Atherosclerosis* **81**: 51 – 60

BRÖNSTRUP Anja, Hages M, Pietrzik K (1999) "Lowering of homocysteine concentrations in elderly men and women" *Int J Vit Nutr Res* **69**: 187-193

BRUSSAARD JH, Löwik MRH, Berg Hvd, Brants HAM, Bemelmans W (1997) "Dietary and other determinants of vitamin B<sub>6</sub> parameters" *Eur J Clin Nutr* **51**: S39-S45

BUSCH Martin (2000) "Etablierung und Evaluierung der quantitativen Bestimmung von Homocystein und den Metaboliten Methylmalonsäure und 2-Methylzitronensäure im Serum mittels Gaschromatographie – Massenspektroskopie" Dissertation Friedrich-Schiller-Universität Jena

CASCIATO Dennis A, McAdam LP, Kopple JD, Bluestone R, Goldberg LS, Clements PJ, Knutson DW (1984) "Immunologic abnormalities in hemodialysis patients: Improvement after pyridoxine therapy" *Nephron* **38**: 9-16

CATTANEO M, Lombardi R, Lecchi A, Bucciarelli P, Mannucci PM (2001) "Low plasma levels of vitamin B<sub>6</sub> are independently associated with a heightened risk of deep-vein thrombosis" *Circulation* **104**: 2442-2446

Chasan-Taber Lisa, Selhub J, Rosenberg I, Malinow R, Terry P, Tishler PV, Willett W, Hennekens CH, Stampfer MJ (1996) "A prospective study of folate and vitamin B<sub>6</sub> and risk of myocardial infarction in US physicians" *J Am Coll Nutr* **15**: 136-143

CHAVEAU Phillipe, Chadeaux B, Coude M, Aupetit J, Hannedouche T, Kamoun P, Jungers P (1993) "Hyperhomocysteinemia, a risk factor for atherosclerosis in chronic uremic patients" *Kidney Int* **43** Suppl 41: S72-S77

COBURN Stephen P (1996) "Modelling vitamin B<sub>6</sub> metabolism" *Advances in Food and Nutrition Research* **40**: 107 – 132

COBURN Stephen P, Reynolds RD, Mahuren JD, Schaltenbrand WE, Wang Y, Ericson KL, Whyte MP, Zubovic YM, Ziegler PJ, Costill DL, Fink WJ, Pearson DR, Pauly TA, Thampy KG, Wortsman J (2002) "Elevated plasma 4-pyridoxic acid in renal insufficiency" *Am J Clin Nutr* **75**: 57-64

COCHRAN Elizabeth F, Gershoff SN, Sadowski JA (1991) "Effects of vitamin B<sub>6</sub> deficiency and aging on pyridoxal 5'-phosphate levels and glycogen phosphorylase activity in rats" *J Nutr Biochem* **2**: 135-141

COHEN Marvin, Bendich A (1986) "Safety of pyridoxine – A review of human and animal studies" *Toxicology Letters* **34**: 129-139

CRAVO Marilia L, Gloria LM, Selhub J, Nadeau MR, Camilo ME, Resende MP, Cardoso JN, Leitao CN, Mira FC (1996) "Hyperhomocysteinemia in chronic alcoholism: correlation with folate, vitamin B-12, and vitamin B-6 status" *Am J Clin Nutr* **63**: 220-224

CULLETON BF, Larson MG, Evans JC, Wilson PW, Barrett BJ, Parfrey PS, Levy D (1999) "Prevalence and correlates of elevated serum creatinine levels: the Framingham Heart Study." *Arch Intern Med* **159**: 1785-1790

DESCOMBES Eric, Hanck AB, Fellay G (1993): "Water soluble vitamins in chronic hemodialysis patients and need for supplementation" *Kidney Int* **43**: 1319-1328

DGE, ÖGE, SGE, SVE (2000) "Referenzwerte für die Nährstoffzufuhr" 1. Auflage, Umschau/Braus, Frankfurt/ Main

DHONDT Annemieke, Vanholder R, Biesen Wv, Lameire N (2000) "The removal of uremic toxins" *Clin Chem* **58** Suppl 76: S47-S59

DOBBELSTEIN Henrik, Körner WF, Mempel W, Grosse-Wilde H, Edel HH (1974) "Vitamin B<sub>6</sub> deficiency in uremia and its implication for the depression of immune responses" *Kidney Int* **5**: 233-239

DRISKELL Judy A (1994) "Vitamin B-6 requirements of humans" *Nutr Res* **14**: 293-324

DUCLOUX Didier, Ruedin C, Gibey R, Vautrin P, Bresson-Vautrin C, Rebibou JM, Chalopin JM (1998) "Prevalence, determinants, and clinical significance of

hyperhomocyst(e)inemia in renal-transplant recipients" *Nephrol Dial Transplant* **13**: 2890-2893

EDWARDS P, Liu PK, Rose GA (1989) "A simple liquid-chromatographic method for measuring vitamin B<sub>6</sub> compound in plasma" *Clin Chem* **35**: 241-245

EDWARDS P, Liu PKS, Rose GA (1990) "Liquid chromatographic studies of vitamin B<sub>6</sub> metabolism in man" *Clin Chim Acta* **190**: 67-80

EITENMILLER Ronald Ray, Landen WOJr (1999) "Vitamin analysis for the health and food sciences" CRC Press Boca Raton London New York Washington, D.C.

FONDA Margaret L, Brown SG, Pendleton MW (1989) "Concentration of vitamin B<sub>6</sub> and activities of enzymes of B<sub>6</sub> metabolism in the blood of alcoholic and non-alcoholic men" *Alcoholism: Clinical and experimental Research* **3**: 804-809

FORTIN MC, Amyot SL, Geadah D, Leblanc M (1999) "Serum concentrations and clearances of folic acid and Pyridoxal-5'-phosphate during venovenous continuous renal replacement therapy" *Intensive Care Med* **25**: 594-598

FRANKEN DG, Boers GHJ, Blom HJ, Trijbels JMF (1994) "Effect of various regimens of vitamin B<sub>6</sub> and folic acid on mild hyperhomocysteinaemia in vascular patients" *J Inher Metab Dis* **17**: 159-162

FRIEDMAN Allon N (2002) "Pharmacologic B-Vitamin therapy for homocysteinemia in dialysis patients: Has the time come?" *Nutr Clin Care* **5**: 20-24

FRIEDMAN Allon N, Bostom AG, Selhub J, Levey AS, Rosenberg IH (2001) "The kidney and homocysteine metabolism" *J Am Soc Nephrol* **12**: 2181-2189

FURTH-WALKER David, Leibman D, Smolen A (1990) "Relationship between blood, liver and brain pyridoxal phosphate and pyridoxamine phosphate concentrations in mice" *J Nutr* **120**: 1338-1343

GAUT ZN, Solomon HM (1972) "Phosphorylation of pyridoxine by human blood platelets – Effects of structure analogs and metabolic inhibitors" *Biochem Pharmacol* **21**: 2395-2400

GENEST Jacques Jr (1999) "Hyperhomocyt(e)inemia – determining factors and treatment" *Can J Cardiol* **15** Suppl B: 35B-38B

GENTILE MG, Manna GM, D'Amico G, Testolin G, Porrini M, Simonetti P (1988) "Vitamin nutrition in patients with chronic renal failure and dietary manipulation" *Contr Nephrol* **65**: 43-50

GENTILE MG, Porrini M, Ciceri R, Cofano F, Simonetti P, D'Amico G (1992) "Water- and fat soluble vitamin status in chronic renal insufficiency patients" *Contrib Nephrol* **98**: 89-97

GIRAUD David W, Driskell JA, Setiawan B (2001) "Plasma homocysteine concentrations of Indonesian children with inadequate and adequate vitamin B-6 status" *Nutr Res* **21**: 961-966

GOLDSTEIN Jordi D, Callahan C (1998) "Strategies for nutritional intervention in patients with renal failure" *Miner Electrolyte Metab* **24**: 82-91

GREGORY Jesse F III (1990) "The bioavailability of vitamin B<sub>6</sub>" *Am NY Acad Sci* **585**: 86-95

GREGORY Jesse F III (1997) "Bioavailability of vitamin B<sub>6</sub>" *Eur J Clin Nutr* **51** (Suppl 1): S43-S48



GREGORY JF III, Feldstein D (1985) "Determination of vitamin B-6 in foods and other biological materials by paired-ion High performance liquid chromatography" *J Agric Food Chem* **33**: 359-363

GRIEND René van der, Haas FJLM, Biesma DH, Duran M, Meuwissen OJAT, Banga JD (1999) "Combination of low-dose folic acid and pyridoxine for treatment of hyperhomocysteinaemia in patients with premature arterial disease and their relatives" *Atherosclerosis* **143**: 177-183

GULDENER Coen van, Donker AJ, Jacobs C, Teerlink T, Meer Kd, Stehouwer CD (1998) "No net renal extraction of homocysteine in fasting humans" *Kidney Int* **54**: 166-169

GULDENER Coen van, Stam F, Stehouwer DA (2001) "Homocysteine metabolism in renal failure" *Kidney Int* **59** (Suppl. 78): 234-237

GUPTA Anjan, Moustapha A, Jacobsen DW, Goormastic M, Tuzcu EM, Hobbs R, Young J, James K, McCarthy P, Lente Fv, Green R, Robinson K (1998) "High homocysteine, low folate, and low vitamin B<sub>6</sub> concentrations. Prevalent risk factors for vascular disease in heart transplant recipients" *Transplantation* **65**: 544-550

GUZMAN FJ Laso, Gonzales-Buitrago JM, Vela R, Cava F, Castro S de (1990) "Vitamin B<sub>6</sub> status in uremia" *Klin Wochenschr* **68**: 183-186

HANSEN Christine M, Shultz TD, Kwak HK, Memon HS, Leklem JE (2001) "Assessment of Vitamin B-6 Status in Young Woman Consuming a Controlled Diet Containing Four Levels of Vitamin B-6 Provides an Estimated Average Requirement and Recommended Dietary Allowance" *J Nutr* **131**: 1777-1786

HEISKANEN Kaarina Kallio M, Salmenperä L, Siimes MA, Ruokonen I, Perheentupa J (1995) "Vitamin B-6 Status during Childhood: Tracking from 2 Months to 11 Years of Age" *J Nutr* **125**: 2985-2992

HENNING Bernhard F, Riezler R, Tepel M, Langer K, Raidt H, Graefe U, Zidek W (1999) "Evidence of altered homocysteine metabolism in chronic renal failure" *Nephron* **83**: 314-322

Henning Bernhard F, Tepel M, Naurath HJ (2001) "Long term effects of vitamin B<sub>12</sub>, folate, and vitamin B<sub>6</sub> in elderly people with normal serum vitamin B<sub>12</sub> concentrations" *Gerontology* **47**: 30-35

HERRMANN W, Quast S, Ullrich M, Schultze H, Geisel J (1999) "Hyperhomocysteinemia in high-aged subjects: relation of B-vitamins, folic acid, renal function and the methylenetetrahydrofolate reductase mutation" *Atherosclerosis* **144**: 91-101

HERRMANN Wolfgang, Schorr H, Geisel J, Riegel W (2001) "Homocysteine, cystathionine, methylmalonic acid and B-vitamins in patients with renal disease" *Clin Chem Lab Med* **39**: 739-746

HONG Sae-Yong, Yang DH, Chang SK (1998) "Plasma homocysteine, vitamin B<sub>6</sub>, vitamin B<sub>12</sub> and folic acid in end-stage renal disease during low-dose supplementation with folic acid" *Am J Nephrol* **18**: 367-372

HUANG Yi-Chia, Chang SJ, Chiu YT, Chang HH, Cheng CH (2003) "The status of plasma homocysteine and related B-vitamins in healthy young vegetarians and nonvegetarians" *Eur J Nutr* **42**: 84-90

HUANG Yi-Chia, Wei C, Evans MA, Mitchell ME, Shultz TD (1998) "Vitamin B-6 requirement and status assessment of young women fed a high-protein diet with various levels of vitamin B-6" *Am J Clin Nutr* **67**: 208-220

HULTBERG B, Agardh E, Andersson A, Brattstrom L, Isaksson B, Agardh CD (1991) "Increased levels of plasma homocysteine are associated with nephropathy, but not severe retinopathy in type 1 diabetes mellitus" *Scand J Clin Lab Invest* **51**: 277-282

HULTBERG B, Andersson A, Sterner G (1993) "Plasma homocysteine in renal failure" *Clin Nephrol* **40**: 230-235

INK Steven L, Henderson LM (1984) "Vitamin B<sub>6</sub> metabolism" *Ann Rev Nutr* **4**: 455-470

INK Steven L, Henderson LM (1984b) "Effect of binding to hemoglobin and albumin on pyridoxal transport and metabolism" *J Biol Chem* **259**: 5833-5837

INK Steven L, Mehansho H, Henderson LM (1982) "The binding of pyridoxal to hemoglobin" *J Biol Chem* **257**: 4753-4757

INSTITUTE OF MEDICINE (1999) "Dietary Reference Intakes for Thiamin, Riboflavin, Niacin, Vitamin B<sub>6</sub>, Folate, Vitamin B<sub>12</sub>, Pantothenic Acid, Biotin, and Choline" National Academic Press

JACQUES Paul F, Bostom AG, Wilson PWF, Rich S, Rosenberg IH, Selhub J (2001) "Determinants of plasma total homocysteine concentration in the Framingham Offspring cohort" *Am J Clin Nutr* **73**: 613-621

JOOSTEN Etienne, Berg A, Riezler R, Naurath HJ, Lindenbaum J, Stabler SP, Allen RH (1993) "Metabolic evidence that deficiencies of vitamin B-12 (Cobalamin), folate, and vitamin B-6 occur commonly in elderly people" *Am J Clin Nutr* **58**: 468-476

JUNGERS Paul, Khoa TN, Massy ZA, Zingraff J, Labrunie M, Descamps-Latscha B, Man NK (1999) "Incidence of atherosclerotic arterial occlusive accidents in predialysis and dialysis patients: a multicentric study in the Ile de France district" *Nephrol Dial Transplant* **14**: 898-902

KALANTAR-ZADEH Kamyar, Kopple JD (2003) "Trace elements and vitamins in maintenance dialysis patients" *Advances in Renal Replacement Therapy* **10**: 170-182

KANG-YOON Soon A, Kirksey A, Giacoia G, West K (1992) "Vitamin B-6 status of breast-fed neonates: influence of pyridoxine supplementation on mothers and neonates" *Am J Clin Nutr* **56**: 548-558

KANG-YOON Soon Ah, Kirksey A (1992) "Relation of short-term pyridoxine-HCl supplementation to plasma vitamin B-6 vitamers and amino acid concentrations in young woman" *Am J Clin Nutr* **55**: 865-872

KANT Ashima K, Moser-Veillon PB, Reynolds RD (1988) "Effect of age on changes in plasma, erythrocyte, and urinary B-6 vitamers after an oral vitamin B-6 load" *Am J Clin Nutr* **48**: 1284-1290

KASAMA Richard, Koch T, Canals-Navas C, Pitone JM (1996) "Vitamin B<sub>6</sub> and hemodialysis: The impact of high-flux/high-efficiency dialysis and review of the literature" *Am J Kidney Dis* **27**: 680-686

KIMURA Mieko, Kanehira K, Yokoi K (1996) "Highly sensitive and simple liquid chromatographic determination in plasma of B<sub>6</sub> vitamers, especially Pyridoxal 5'-phosphate" *J Chromatogr A* **722**: 295-301

KLEINER Morton J, Suresh TS, Sullivan JF, Chami J (1980) "Vitamin B<sub>6</sub> deficiency in maintenance dialysis patients: metabolic effects of repletion" *Am J Clin Nutr* **33**: 1612-1619

KOPPLE Joel D (1999) "Pathophysiology of protein-energy wasting in chronic renal failure" *J Nutr* **129**: 247S-251S

KOPPLE Joel D, Mercurio K, Blumenkrantz MJ, Jones MR, Roberts C, Card B, Saltzman R, Casciato DA, Swenseid ME (1981) "Daily requirement for pyridoxine supplements in chronic renal failure" *Kidney Int* **19**: 694-704

KRILEY Margaret, Warady BA (1991) "Vitamin status of pediatric patients receiving long-term peritoneal dialysis" *Am J Clin Nutr* **53**: 1476-1479

LACOUR B, Parry C, Drüecke T, Touam M, Bailly M, Durand D (1983) "Pyridoxal 5'-phosphate deficiency in uremic undialyzed, hemodialyzed, and non-uremic kidney transplant patients" *Clin Chim Acta* **127**: 205-215

LAKSHMI Amble Vasudevayya, Maniprabha C, Krishna TP (2001) "Plasma homocysteine level in relation to folate and vitamin B<sub>6</sub> status in apparently normal man" *Asia Pacific J Clin Nutr* **10**: 194-196

LEINERT J, Simon I, Hötzel D (1981) "Methoden und deren Wertung zur Bestimmung des Vitamin-B<sub>6</sub>-Versorgungszustandes beim Menschen – 1. Mitteilung: α-EGOT: Methoden und Methodenvergleich" *Internat J Vit Nutr Res* **51**: 145-154

LEINERT J, Simon I, Hötzel D (1982) "Methoden und deren Wertung zur Bestimmung des Vitamin B<sub>6</sub>-Versorgungszustandes beim Menschen – 2. Mitteilung: α-EGOT: Aussagefähigkeit des Parameters" *Internat J Vit Nutr Res* **52**: 24-35

LEINERT J, Simon I, Hötzel D (1983a) "Methoden und deren Wertung zur Bestimmung des Vitamin-B<sub>6</sub>-Versorgungszustandes beim Menschen – 5. Mitteilung: S-PLP-Bestimmung: Methode und Methodenvergleich" *Internat J Vit Nutr Res* **53**: 156-165

LEINERT J, Simon I, Hötzel D (1983b) "Methoden und deren Wertung zur Bestimmung des Vitamin-B<sub>6</sub>-Versorgungszustandes beim Menschen – 6. Mitteilung: S-PLP: Die Aussagefähigkeit des Parameters" *Internat J Vit Nutr Res* **53**: 166-178

LEKLEM James E (2001) "Vitamin B<sub>6</sub>" in Robert B Rucker, John W Suttie, Donald B McCormick (Editors) "Handbook of Vitamins" 3<sup>rd</sup> Rev Marcel Dekker Inc. New York, Basel

LINDNER Armando, Bankson DD, Stehman-Breen C, Mahuren JD, Coburn SP (2002) "Vitamin B<sub>6</sub> metabolism and homocysteine in end-stage renal disease and chronic renal insufficiency" *Am J Kidney Dis* **39**: 134-145

LÖWIK Michiel RH, Berg Hvd, Westenbrink S, Wedel M, Schrijver J, Ockhuizen T (1989) "Dose-response relationships regarding vitamin B-6 in elderly people: a nationwide nutritional survey (Dutch Nutritional Surveillance System)" *Am J Clin Nutr* **50**: 391-399

LUI Alec, Lumeng L, Aronoff GR, Li TK (1985) "Relationship between body store of vitamin B<sub>6</sub> and plasma Pyridoxal-P clearance: Metabolic balance studies in human" *J Lab Clin Med* **106**: 491-497

Lumeng L, Brashear RE, Li TK (1974) "Pyridoxal 5'-phosphate in plasma: source, protein binding, and cellular transport" *J Lab Clin Med* **84**: 334-343

LUMENG Lawrence, Lui A, Li TK (1980) "Plasma content of B<sub>6</sub> vitamers and its relationship to hepatic vitamin B<sub>6</sub> metabolism" *J Clin Invest* **66**: 688-695

MAKOFF Rhoda (1992) "Vitamin supplements in patients with renal disease" *Dial Transplant* **21**: 18-21

MAKOFF Rhonda (1999) "Vitamin replacement therapy in renal failure patients" *Miner Electrolyte Metab* **25**: 349-351

MANSOOR MA, Kristensen O, Hervig T, Bates CJ, Pentieva K, Vefring H, Osland A, Berge T, Darblos PA, Hetland O, Rolfsen S (1999) "Plasma total homocysteine response to oral doses of folic acid and pyridoxine hydrochloride (vitamin B<sub>6</sub>) in healthy individuals. Oral doses of vitamin B<sub>6</sub> reduce concentrations of serum folate" *Scand J Clin Lab Invest* **59**: 139-146

MARINQUE J, Errasti P, Lavilla J, Rossich E, Hernandez A, Pujante D, Garcia-Ferández N, Purroy A (2003) "Treatment of hyperhomocysteinemia after renal transplantation" *Transplant Proc* **35**: 1742-1744

MARUMO F, Katama K, Okubo M (1986) "Deranged concentrations of water-soluble vitamins in the blood of undialyzed and dialyzed patients with chronic renal failure" *Int J Artif Org* **9**: 17-24

MASSY Ziad A (1999) "Reversal of hyperhomocyst(e)inaemia in chronic renal failure – is folic or folinic acid the answer" *Nephrol Dial Transplant* **14**: 2810-2812

MASSY Ziad A (2003) "Potential strategies to normalize the levels of homocysteine in chronic renal failure" *Kidney Int* **63** Suppl 84: S134-S136

MEHANSHO Haile, Henderson LM (1980) "Transport and accumulation of pyridoxine and pyridoxal by erythrocytes" *J Biol Chem* **255**: 11901-11907

MERRILL Alfred H, Henderson JM (1987) "Diseases associated with defects in Vitamin B<sub>6</sub> Metabolism or Utilisation" *Ann Rev Nutr* **7**: 137-56

MILLER EW, Kraus JP (2004) "Cystathionine (beta)-synthase: structure, function, regulation and location of homocysteinuria causing mutations" *J Biol Chem*: 10,1074/jbc.R400005200

MÖLLER Jörg (1990) "Beitrag zur Analytik des Vitamin B<sub>6</sub> mit Hilfe der Hochleistungs-Flüssigchromatographie (HPLC)" Dissertation Wissenschaftlicher Fachverlag Dr. Fleck, Niederkleen

MOUSTAPHA Ali, Gupta A, Robinson K, Arheart K, Jacobson DJ, Schreiber MJ, Dennis VW (1999) "Prevalence and determinants of hyperhomocysteinemia in hemodialysis and peritoneal dialysis" *Kidney Int* **55**: 1470-1475

MYDLIK Miroslav, Derziova K (1992) "Erythrocyte vitamin B<sub>1</sub>, B<sub>2</sub> and B<sub>6</sub> in nephritic syndrome" *Miner Electrolyte Metab* **18**: 293-294

MYDLIK Miroslav, Derzsiova K (1993) "Erythrocyte vitamins B<sub>1</sub>, B<sub>2</sub>, and B<sub>6</sub> and erythropoietin" *Am J Nephrol* **13**: 464-466

MYDLIK Miroslav, Derzsiova K, Zemberova E (1997) "Metabolism of vitamin B<sub>6</sub> and its requirement in chronic renal failure" *Kidney Int* **52** Suppl 62: S56-S59

OKADA Hirokazu, Moriwaki K, Kanno Y, Sugahara S, Nakamoto H, Yoshizawa M, Suzuki H (2000) "Vitamin B<sub>6</sub> supplementation can improve peripheral polyneuropathy in patients with chronic renal failure on high-flux haemodialysis and human recombinant erythropoietin" *Nephrol Dial Transplant* **15**: 1410-1213

OSGANIAN Stavroula K, Stampfer MJ, Spiegelman D, Rimm E, Cutler JA, Feldman HA, Montgomery DH, Webber LS, Lytle LA, Bausserman L, Nader PR (1999) "Distribution of and factors associates with serum homocysteine levels in children. Child and adolescent trail for cardiovascular health" *JAMA* **281**: 1189-1196

PARFREY Patrick S, Foley RN (1999) "The clinic epidemiology of cardiac disease in chronic renal failure" *J Am Soc Nephrol* **10**: 1606-1615

PERNA AF, Ingrosso D, Galetti P, Zappia V, Santo NGd (1996) "Membrane protein damage and methylation reactions in chronic renal failure" *Kidney Int* **50**: 358-366

RANKE Elma, Tauber SA, Horonick A, Ranke B, Goodhart RS, Chow BF (1960) "Vitamin B<sub>6</sub> deficiency in the aged" *J Gerontol* **15**: 41-44

REFSUM Helga, Ueland PM, Nygard O, Vollset SE (1998) "Homocysteine and cardiovascular disease" *Annu Rev Medicine* **49**: 31-62

RIGGS Karen M, Spiro A3rd, Tucker K, Rush D (1996) "Relations of vitamin B-12, vitamin B-6, folate, and homocysteine to cognitive performance in the Normative Aging Study" *Am J Clin Nutr* **63**: 306-314

ROBINSON Killian, Arheart K, Refsum H, Brattström L, Boers G, Ueland P, Rubba P, Palma-Reis R, Meleady R, Daly L, Witterman J, Graham I (1998) "Low circulating folate and vitamin B<sub>6</sub> concentrations. Risk factors for stroke, peripheral vascular disease, and coronary artery disease" *Circulation* **97**: 437-443

ROBINSON Killian, Gupta A, Dennis V, Arheart K, Chaudhary D, Green R, Vigo P, Mayer E, Selhub J, Kutner M, Jacobson DW (1996) "Hyperhomocystinemia confers an independent increased risk of atherosclerosis in end-stage renal disease and is closely linked to plasma folate and pyridoxine concentrations" *Circulation* **94**: 2743-2748

ROBINSON Killian, Mayer EL, Miller DP, Green R, Lente Fv, Gupte A, Kottke-Marchant K, Savon SR, Selhub J, Nissen SE, Kutner M, Topol EJ, Jacobson DW (1995) "Hyperhomocysteinemia and low Pyridoxal phosphate – Common and independent reversible risk factors for coronary artery disease" *Circulation* **92**: 2825-2830

ROSE CS, György P, Butler MD, Andres R, Norris AH, Shock NW, Tobin J, Brin M, Spiegel H (1976) "Age differences in vitamin B<sub>6</sub> status of 617 men" *Am J Clin Nutr* **29**: 847-853

ROSS Edward A, Shah GM, Reynolds RD, Sabo A, Pichon M (1989) "Vitamin B<sub>6</sub> requirements of patients on chronic peritoneal dialysis" *Kidney Int* **36**: 702-706

SCHADEWALD Andrea, Bitsch R (2001) "Vergleichende Bioverfügbarkeit zweier Vitamin B<sub>6</sub> Präparate" *Proc Germ Nutr Soc* **3**: 29

SELHUB Jacob (1999) "Homocysteine metabolism" *Annu Rev Nutr* **19**: 217-246

SELHUB Jacob, Jacques PF, Wilson PWF, Rush D, Rosenberg IH "Vitamin status and intake as primary determinants of homocysteinemia in an elderly population" *JAMA* **270**: 2693-2698

SELHUB Jacob, Jaques PF, Bostom AG, D'Agostino RB, Wilson PW, Belanger AJ, O'Leary DH, Wolf PA, Rush D, Schaefer EJ, Rosenberg IH (1996) "Relationship between plasma homocysteine, vitamin status and extracranial carotid-artery stenosis in the Framingham Study population" *J Nutr* **126**: 1258S-1265S

SHANE B (1978) "Vitamin B<sub>6</sub> and the blood" in Human vitamin B<sub>6</sub> requirements. National Academy of Sciences, Washington DC. Seite 111-128

SHEMIN Douglas, Bostom AG, Selhub J (2001) "Treatment of hyperhomocysteinemia in end-stage renal disease" *Am J Kidney Dis* **38** Supp 1: S91-S94

SIMON I, Leinert J, Hötzel D (1982a) "Methoden und deren Wertung zur Bestimmung des Vitamin-B<sub>6</sub>-Versorgungszustandes beim Menschen – 3. Mitteilung: Die Bestimmung der 4-Pyridoxinsäure im Harn" *Internat J Vit Nutr Res* **52**: 280-286

SIMON I, Leinert J, Hötzel D (1982b) "Methoden und deren Wertung zur Bestimmung des Vitamin-B<sub>6</sub>-Versorgungszustandes beim Menschen – 4. Mitteilung: 4-PA: Die Aussagefähigkeit des Parameters" *Internat J Vit Nutr Res* **52**: 287-297

SIRI Patty W, Verhoef P, Kok FJ (1998) "Vitamins B<sub>6</sub>, B<sub>12</sub>, and folate: Association with plasma total homocysteine and risk of coronary atherosclerosis" *J Am Coll Nutr* **17**: 435-441

SPANNUTH Clarence L Jr, Warnock LG, Wagner C, Stone W (1977) "Increased plasma clearance of pyridoxal 5'-phosphate in vitamin B<sub>6</sub>-deficient man" *J Lab Clin Med* **90**: 632-637

Speitling Annette (1991) "Wirkung akut und chronisch hochdosierter Vitamin B<sub>6</sub>-Gaben. Biokinetische Untersuchungen am Menschen" Dissertation, Wissenschaftlicher Fachverlag Dr. Fleck, Niederkleen

STEIN Günter, Busch M, Müller A, Poppitz W (1997) "Homocystein und seine Metaboliten – Diagnostische Relevanz und therapeutische Konsequenzen" *Spektrum der Nephrologie* **10**: 3-16

STEIN Günter, Müller A, Busch M, Fleck C, Sperschneider H (2001) "Homocysteine, its Metabolites, and B-group vitamins in renal transplant patients" *Kidney Int* **59** Suppl 78: S262-S265

STEIN Günter, Sperschneider H, Koppe S (1985) "Vitamin levels in chronic renal failure and need for supplementation" *Blood Purification* **3**: 52-62

STRACKE S, Keller F (2000) "Fehlen Dialysepatienten wasserlösliche Vitamine?" *Nieren- und Hochdruckkrankheiten* **29**: 219-226

SULIMAN Mohamed E, Filho JCD, Barany P, Anderstam B, Lindholm B, Bergström J (1999) "Effects of high-dose folic acid and pyridoxine on plasma and erythrocyte sulfur amino acids in hemodialysis patients" *J AM Soc Nephrol* **10**: 1287-1296

TALWAR Dinesh, Quasim T, McMillan DC, Kinsella J, Williamson C, O'Reilly DStJ (2003) "Pyridoxal Phosphate decreases in plasma but not erythrocytes during systemic inflammatory response" *Clin Chem* **49**: 515-518

TEEHAN Brendan P, Smith LJ, Sigler MH, Gilgore GS, Schleifer CR (1978) "Plasma Pyridoxal-5'-phosphate levels and clinical correlations in chronic hemodialysis patients" *Am J Clin Nutr* **31**: 1932-1936

TOLONEN Matti, Schrijver J, Westermarck T, Halme M, Tuominen SEJ, Frilander M, Sarna S (1988) "Vitamin B<sub>6</sub> Status of Finnish elderly. Comparison with Dutch younger adults and elderly. The effect of supplementation" *Internat J Vit Nutr Res* **58**: 73-77

TREMBLAY Richard, Bonnardeaux A, Geadah D, Busque L, Lebrun M, Ouimet D, Leblanc M (2000) "Hyperhomocysteinemia in hemodialysis patients: Effect of 12-month supplementation with hydrosoluble vitamins" *Kidney Int* **58**: 851-858

TSUGE H, Toshikatsu O, Miyata H (1986) "Separation and determination of vitamin B-6 derivatives by reversed-phase HPLC" *Agric Biol Chem* **50**: 195-197

UBBINK Johan B, Merwe Avd, Delport R, Allen RH, Stabler SP, Riezler R (1996) "The effect of subnormal B-6 status on homocysteine metabolism" *J Clin Invest* **98**: 177-184

UBBINK Johan B, Vermaak WJH, Merwe Avd, Becker PJ (1993) "Vitamin B-12, vitamin B-6, and folate nutritional status in men with hyperhomocysteinemia" *Am J Clin Nutr* **57**: 47-53

UBBINK Johan B, Vermaak WJH, Merwe Avd, Becker PJ, Delport R, Potgieter HC (1994) "Vitamin requirements for the treatment of hyperhomocysteinemia in humans" *J Nutr* **124**: 1924-1933

VERHOEF Petra, Stampfer MJ, Buring JE, Gaziano JM, Allen RH, Stabler SP, Reynolds RD, Kok FJ, Hennekens CH, Willett WC (1996) "Homocysteine metabolism and risk of myocardial infarction: relation with vitamins B<sub>6</sub>, B<sub>12</sub>, and folate" *Am J Epidemiol* **143**: 845-859

WADA H, Snell EE (1961) "The enzymatic oxidation of pyridoxine and pyridoxamine phosphates" *J Biol Chem* **236**: 2089-2095

WANG Angela Yee-Moon, Sea MMM, Ip R, Law MC, Lui SF, Li PKT, Woo J (2002) "Independent effects of residual renal function and dialysis adequacy on dietary micronutrient intakes in patients receiving continuous ambulatory peritoneal dialysis" *Am J Clin Nutr* **76**: 569-576

WEI Ian-Lan (1999) "The influence of dietary restriction on vitamin B-6 vitamers distribution and on vitamin B-6 metabolizing enzymes in rat" *J Am Coll Nutr* **18**: 144-151

WEI Ian-Lan, Young TK (1995) "Activities of hepatic vitamin B<sub>6</sub> metabolizing enzymes and concentrations of vitamin B<sub>6</sub> vitamers in tissue of chronically azotemic rats" *J Nutr Biochem* **6**: 494-498

WEISSGARTEN J, Modai D, Oz D, Chen Levy Z, Cohn M, Marcus O, Dishy V, Galperin E, Averbukh Z (2001) "Vitamin B<sub>6</sub> therapy does not improve hematocrit in hemodialysis patients supplemented with iron and erythropoietin" *Nephron* **87**: 328-332

WHYTE MP, Mahuren JD, Vrabel LA, Coburn SP (1985) "Markely increased circulating Pyridoxal-5'-phosphate levels in hypophosphatasia. Alkaline Phosphatase acts in vitamin B6 metabolism" *J Clin Invest* **76**: 752-756

WIELEN Reggy PJ van der, Löwik MRH, Haller J, Berg Hvd, Ferry M, Staveren WA (1996) "Vitamin B-6 malnutrition among elderly europeans: The SENECA Study" *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* **51A**: B417-424

WILCKEN DEL, Gupta VJ, Betts AK (1981) "Homocysteine in the plasma of renal transplant recipients: effect of cofactors for methionine metabolism" *Clin Sci* **61**: 743-749

WILLIAMS AK (1979) "High-performance chromatography of vitamin B<sub>6</sub>" *Methods Enzymol* **62**: 415-422

WOLFSON Marsha, Cohen AH, Kopple JD (1991) "Vitamin B-6 deficiency and renal function and structure in chronically uremic rats" *Am J Clin Nutr* **53**: 935-942

WOLTERS Maïke, Hermann S, Hahn A (2003) "B vitamin status and concentrations of homocysteine and methylmalonic acid in elderly German woman" *Am J Clin Nutr* **78**: 765-772

WOODSIDE Jayne V, Fogarty DG, Lightbody JH, Loughrey CM, Yarnell JWG, Maxwell AP, Young IS (1999) "Homocysteine and B-group vitamins in renal transplant patients" *Clin Chim Acta* **282**: 157-166

WOODSIDE Jayne V, Yarnell JWG, McMaster D, Young IS, Harmin DL, McCrum EE, Patterson CC, Gey KF, Whitehead AS, Evans A (1998) "Effect of B-group vitamins and antioxidant vitamins on homocysteinemia: double-blind, randomised, factorial-design, controlled trial" *Am J Clin Nutr* **67**: 858-866

ZEMPLÉNI Janos (1992) "Umsatz und Metaboliten von Vitamin B<sub>6</sub> nach intravenöser Pyridoxin-Dauerinfusion – Biokinetische Untersuchungen an gesunden Erwachsenen" Dissertation, Wissenschaftlicher Fachverlag Dr. Fleck, Niederkleen

ZIAKKA Stavroula, Rammos G, Kountouris S, Doulgerakis C, Karakis P, Kourvelou C, Papagalanis N (2001) "The effect of vitamin B6 and folate supplements on plasma homocysteine and serum lipid levels in patients on regular hemodialysis" *Int Urol Nephrol* **33**: 559-562



## 9. Anhang

Zusammensetzung von Renavit® pro Kapsel:

Vitamin C (als Ascorbinsäure)	60 mg
Niacin (als Nicotinamid)	20mg
Pantothensäure (als Calciumpantothenat)	10 mg
Vitamin B6 (als Pyridoxinhydrochlorid)	10mg
Vitamin B1 (als Thiaminmononitrat)	1,5 mg
Vitamin B2 (Riboflavin)	1,7 mg
Folsäure	800 µg
Biotin	300 µg
Vitamin B12 (als Cyanocobalamin)	6 µg

Tabelle 32: Daten des Normalkollektivs

Nr.	Alter in Jahren	Geschl.	BMI in kg/m <sup>2</sup>	Plasma- Krea in μmol/l	Plasma- PLP in nmol/l	Plasma- PL in nmol/l	Plasma- PA in nmol/l	Plasma- B <sub>6</sub> in Nmol/l	Ery- PMP in nmol/l	Ery-PLP in nmol/l	Ery- PL in nmol/l	Ery- B6 in nmol/l
1	65	w	26	71	49,92	73,8	50,14	123,72	.	.	.	.
2	77	w	28,3	76	97,11	61,46	86,23	158,57	.	.	.	.
3	61	w	22,3	54	37,08	60,67	93,91	97,75	.	.	.	.
4	61	m	25,5	88	63,43	64,67	79,56	128,1	.	.	.	.
5	60	w	28	48	42,84	34,46	107,4	77,3	.	.	.	.
6	84	w	19,5	67	138,1	76,41	100,8	214,5	.	.	.	.
7	69	w	22,1	60	76,42	50,37	55,95	126,79	.	.	.	.
8	65	w	24,9	55	28,12	48,43	64,81	76,55	.	.	.	.
9	65	w	26,6	68	40,7	37,83	138,6	78,53	.	.	.	.
10	69	m	22,6	83	118,9	152,6	422	271,5	.	.	.	.
11	66	w	23,7	77	54,19	61,79	126,7	115,98	.	.	.	.
12	67	m	26,2	89	69,99	39,05	106,6	109,04	.	.	.	.
13	62	m	25,2	63	100,6	48,64	89,92	149,23	.	.	.	.
14	64	w	24	82	48,97	50,78	72,18	99,75	.	.	.	.
15	92	m	20,3	93	259,6	162,5	124,2	422,04	.	.	.	.
16	66	m	24,3	75	79,51	62,4	114,6	141,91	.	.	.	.
17	60	w	22,8	70	30,58	33,25	56,64	63,83	.	.	.	.
18	64	m	24,5	80	45,57	59,94	85,1	105,51	.	.	.	.
19	65	w	28,3	69	120,7	30,59	58,09	151,27	.	.	.	.
20	67	m	23,1	69	127,8	42,1	60,18	169,92	.	.	.	.
21	65	w	27,3	61	75,16	66,33	60,41	141,49	.	.	.	.
22	75	m	23,7	81	82,62	80,62	76,27	163,24	.	.	.	.
23	64	w	35,6	61	36,72	114,8	82,29	151,56	.	.	.	.
24	63	m	25,7	68	58,78	72,73	64,58	131,51	.	.	.	.
25	65	w	26,4	71	24,6	69,81	78,67	94,41	.	.	.	.
26	70	w	24	60	31,15	54,04	54,17	85,19	.	.	.	.
27	68	m	22,1	86	100,8	157,8	68,93	258,56	.	.	.	.
28	73	m	25,1	88	48,5	100,9	101,5	149,43	.	.	.	.
29	61	w	25,6	55	400,1	86,18	81,87	486,24	.	.	.	.
30	66	w	23,7	72	63,26	138,7	97,57	201,97	.	.	.	.
31	61	m	25,4	74	102,6	231,3	79,08	333,88	.	.	.	.
32	61	w	22,1	63	65,9	113,2	55,32	179,14	.	.	.	.
33	64	w	27,5	105	87,41	84,32	65,89	171,73	.	.	.	.
34	67	m	24,7	97	78,15	52,8	69,27	130,95	.	.	.	.
35	64	m	25,6	84	30,42	48,88	55,65	79,3	.	.	.	.
36	76	m	25,4	77	42,78	57,01	77,13	99,79	.	.	.	.
37	71	w	26,8	64	56,69	46,89	63,91	103,58	.	.	.	.
38	78	w	21	95	167,9	129,6	53,39	297,44	.	.	.	.
39	64	m	26,5	87	11,94	77,9	95,62	89,84	.	.	.	.
40	63	m	27,4	83	25,62	73,94	90,5	99,56	.	.	.	.
41	60	w	30,8	71	66,71	19,65	75,31	86,36	.	.	.	.
42	60	w	28,4	61	228,3	26,56	47,25	254,84	.	.	.	.
43	58	w	24,8	68	31,19	105,3	120,2	136,5	.	.	.	.

44	64	w	27,3	85	82,32	254,6	99,18	336,93	.	.	.	.
45	65	m	24,8	76	31,36	105,4	63,39	136,77	.	.	.	.
46	64	w	23,2	66	40,72	60,48	74,13	101,2	.	.	.	.
47	67	w	23,8	64	21,61	73,79	74,02	95,4	.	.	.	.
48	72	m	26	90	29,06	86,67	80,19	115,73	.	.	.	.
49	64	m	24,1	85	124,8	13,32	50	138,13	.	.	.	.
50	61	w	27,9	75	42,14	126,8	126,8	168,96	.	.	.	.
51	65	w	24,4	69	52,02	55,72	49,24	107,74	.	.	.	.
52	66	m	28,5	90	42,2	63,74	52,64	105,94	.	.	.	.
53	75	m	28,3	74	72,12	33,37	170,2	105,49	.	.	.	.
54	62	w	31	76	14,88	11,75	68,07	26,63	.	.	.	.
55	61	w	22	85	33,94	92,03	73,39	125,97	.	.	.	.
56	60	w	37,4	64	548,3	82,19	53,56	630,51	.	.	.	.
57	66	w	22,1	65	354,6	82,55	76,08	437,19	.	.	.	.
58	63	m	25,2	74	39,02	77,45	87,23	116,47	.	.	.	.
59	67	w	25,5	82	38,18	45,12	67,95	83,3	.	.	.	.
60	61	m	26	91	68,16	33,03	43,63	101,19	.	.	.	.
61	67	m	28,4	110	28,3	56,42	116,2	84,72	.	.	.	.
62	72	w	28,3	75	85,39	33,62	57,61	119,01	.	.	.	.
63	69	w	27,2	60	65,17	47,3	30,25	112,47	.	.	.	.
64	60	w	21,4	75	20,1	168,7	41,52	188,79	.	.	.	.
65	60	m	22,8	85	18,65	15,96	48,86	34,61	.	.	.	.
66	61	w	36,7	59	21,24	34,85	49,65	56,09	.	.	.	.
67	62	m	30,1	72	69,67	70,13	39,07	139,8	.	.	.	.
68	64	w	30,1	86	54,87	38,25	53,41	93,12	.	.	.	.
69	62	w	24	67	48,8	77,27	29	126,07	.	.	.	.
70	60	w	23,4	79	45,03	23,26	33,8	68,29	.	.	.	.
71	75	m	28,7	81	155,6	146,3	95,85	301,86	.	.	.	.
72	85	m	28,3	164	101,9	211,2	69,57	313,12	.	.	.	.
73	27	w	.	.	196,7	40,73	9,22	237,41	.	.	.	.
74	24	w	.	.	52,04	47,04	5,28	99,08	.	.	.	.
75	48	w	.	.	150,1	50,29	15,03	200,4	.	.	.	.
76	26	w	.	.	476,4	13,11	6,01	489,49	.	.	.	.
77	46	w	.	.	73,36	8,89	13,16	82,25	.	.	.	.
78	54	w	.	.	187	30,18	9,03	217,19	.	.	.	.
79	57	w	.	.	48,77	26,43	10,05	75,2	.	.	.	.
80	53	w	.	.	86,85	6,91	11,94	93,76	.	.	.	.
81	27	m	.	.	101,7	3,63	5,49	105,37	.	.	.	.
82	23	w	.	.	48,85	5,3	8,05	54,15	.	.	.	.
83	20	m	.	.	155	21,16	7,04	176,15	.	.	.	.
84	18	w	.	.	74,28	22,26	10,23	96,54	.	.	.	.
85	39	m	.	.	220,3	51,34	6,02	271,59	.	.	.	.
86	36	m	.	.	655,2	16,04	26,12	671,26	.	.	.	.
87	35	m	.	.	505,3	7,6	3,7	512,87	.	.	.	.
88	37	w	.	.	83,48	12,8	4,06	96,28	.	.	.	.
89	27	m	.	.	51,44	12,67	3,97	64,11	.	.	.	.
90	18	w	.	.	44,18	5,84	5,57	50,02	.	.	.	.

91	42	w	.	.	284,1	12	9,01	296,08	.	.	.	.
92	55	w	.	.	40,77	8,25	10,23	49,02	.	.	.	.
93	50	w	.	.	94,11	6,29	8,41	100,4	.	.	.	.
94	54	m	.	.	92,16	15,06	9,86	107,22	.	.	.	.
95	20	w	.	.	53,73	5,3	7,45	59,03	.	.	.	.
96	33	m	.	.	374,7	15,32	4,64	390,04	.	.	.	.
97	49	w	.	.	50,76	13,22	6,75	63,98	.	.	.	.
98	30	m	.	.	346,8	18,24	22,51	365,02	.	.	.	.
99	18	w	.	.	75,5	5,78	10,72	81,28	.	.	.	.
100	54	m	.	.	159,4	8,57	8,2	167,99	.	.	.	.
101	58	m	.	.	729,9	6,47	10,57	736,33	.	.	.	.
102	27	w	.	.	117,5	11,81	8,79	129,35	.	.	.	.
103	31	w	.	.	47,16	29,38	7,18	76,54	.	.	.	.
104	60	w	.	.	644,9	10,3	7,7	655,19	.	.	.	.
105	57	m	.	.	157,8	12,68	8,68	170,46	.	.	.	.
106	27	m	.	.	89,31	12,42	8,41	101,73	.	.	.	.
107	63	m	.	.	68,5	20,79	9,79	89,29	.	.	.	.
108	59	w	.	.	60,21	36,04	9,65	96,25	.	.	.	.
109	33	m	.	.	94,75	24,33	7,09	119,08	.	.	.	.
110	83	w	.	84	69,12	42,73	12,56	111,85	.	.	.	.
111	28	m	.	.	114,7	17,9	6,15	132,56	.	.	.	.
112	31	w	.	.	110,8	4,99	22,52	115,79	.	.	.	.
113	36	m	.	.	72,48	18,09	5,86	90,57	.	.	.	.
114	55	w	.	.	331,6	9,59	4,68	341,16	.	.	.	.
115	50	m	.	.	1287	12,46	18,08	1299,1	.	.	.	.
116	34	m	.	.	813	9,59	6,37	822,61	.	.	.	.
117	38	m	.	.	93,04	13,98	22,61	107,02	.	.	.	.
118	23	w	.	.	111,8	5,85	3,56	117,61	.	.	.	.
119	61	m	.	.	379,9	30,69	10,84	410,62	.	.	.	.
120	41	w	.	.	80,45	34,38	11,94	114,83	7,92	123,93	32,63	164,5
121	52	w	.	.	56,39	30,93	7,11	87,32	6,43	87,23	74,26	167,9
122	55	w	.	.	1075	57,73	7,82	1132,91	6,36	101,56	83,08	191
123	47	w	.	.	465	10,96	8,35	475,96	5,2	162,23	74,73	242,2
124	48	w	.	.	96,27	54,03	8,69	150,3	6,42	105,94	63,74	176,1
125	57	w	.	.	88,44	10,8	9,56	99,24	8,17	132,49	52,32	193
126	62	w	.	.	37,49	18,8	11,45	56,29	6,98	81,39	103,3	191,7
127	52	w	.	.	62,09	7,2	8,8	69,29	6,86	142,54	23,43	172,8
128	41	w	.	.	285,3	9,03	9,95	294,35	7,73	123,14	69,67	200,5
129	50	w	.	.	32,75	59,03	15,06	91,78	6,27	93,45	118,1	217,9
130	48	w	.	.	102,7	18,68	5,91	121,38	8,03	117,53	73,43	199
131	59	w	.	.	559	126,4	30,89	685,3	6,51	63,28	113,8	183,6
132	60	m	27,2	91	149,7	44,78	13,26	194,49	4,19	137,09	53,67	194,9
133	64	m	.	.	78,28	66,24	9,11	144,52	5,32	75,17	56,2	136,7
134	31	m	.	.	64,05	47,09	6,66	111,14	.	.	.	.
135	21	m	.	.	130,7	75,87	12,46	206,59	6,59	66,5	94,16	167,3
136	49	w	.	.	650	33,7	4,78	683,66	5,68	80,25	38,69	124,6
137	27	w	.	.	1499	55,78	53,6	1554,61	6,76	131,24	93,24	231,2

138	53	w	.	.	451,6	49,09	9,59	500,73	6,93	61,05	103,3	171,3
139	31	m	.	.	103,5	62,99	8,37	166,47	8,57	90,91	54,01	153,5
140	30	m	.	.	146	54,31	10,93	200,26	7,22	99,45	83,44	190,1
141	44	w	.	.	63,2	70,67	5,83	133,87	6,68	83,01	59,22	148,9

Tabelle 33: Daten der Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz

Nr.	Alter in J.	Geschl.	BMI in kg/m <sup>2</sup>	Plasma- Krea in μmol/l	Plasma-PLP in nmol/l	Plasma-PL in nmol/l	Plasma-PA in nmol/l	Plasma-B <sub>6</sub> in nmol/l	Ery-PMP in nmol/l	Ery-PLP in nmol/l	Ery-PL in nmol/l	Ery-PA in nmol/l	Ery-B <sub>6</sub> in nmol/l
1	47	m	25,8	196	84,18	243,33	296,86	381,04	6,31	265,78	33,66	19	305,76
2	74	m	33,8	241	165	230,78	472,61	637,62	3,7	195,41	30,62	23	229,73
3	42	m	23,84	573	460,06	228,79	283,08	743,15	5,25	334,56	14,49	11	354,3
4	51	m	30,4	236	212,39	177,6	188,23	400,62	4,66	208,42	23,51	9	236,59
5	63	m	23,8	417	212,06	250,54	1138,1	1350,2	8,66	328,79	41,88	16	379,33
6	84	w	24,84	551	490,61	922,59	938,7	1429,3	3,92	170,93	43,91	32	218,77
7	62	m	23,9	569	95,76	431,22	483,35	579,11	7,8	207,25	21,46	10	236,51
8	56	m	24,1	135	33,22	102,15	152,85	186,07	6,86	230,14	28,68	5	265,67
9	68	w	24,6	595	752,71	1389,91	1945,2	2697,9	46,12	403,59	149,96	134	599,67
10	42	m	23,3	2300	6322,47	1086,62	1137	7459,5	10,96	238,66	15,49	66	265,11
11	62	m	26,5	130	191,51	103,66	141,39	332,9	8,07	106,21	37,6	.	151,87
12	66	m	29,89	289	89,72	139,22	375,39	465,11	32,03	342,24	8,62	12	382,88
13	68	w	26,8	445	250,61	200,62	292,07	542,68	7,35	123,81	47,28	22	178,44
14	78	w	21,2	361	71,97	610,57	416,22	488,19	15,09	161,91	26,99	8	203,99
15	41	m	29,39	566	45,45	613,5	631,5	676,95	10,78	194,04	36,85	27	241,68
16	69	w	29,4	456	530,66	160,22	219,82	750,48	8,41	296,61	42,08	17	347,11
17	59	m	26,4	646	723,58	175,51	197,32	920,9	8,14	256,14	56,9	10	321,18
18	67	w	20,7	487	1324,97	440,32	305,93	1630,9	5,24	336,91	67,72	6	409,87
19	53	w	27,4	151	139,38	89,98	147,68	287,06	18,62	333,61	68,5	8	420,74
20	80	w	19,5	328	314,21	224,26	258,24	572,46	8,9	429,77	37,86	16	476,52
21	70	m	24,7	728	717,28	1477,11	342,6	1059,9	6,95	286,28	17,64	102	310,87
22	58	m	30,4	660	799,1	510,71	913,42	1712,5	6,06	250,61	10,81	11	267,48
23	73	w	22,7	127	48,34	75,85	166,73	215,07	10,83	282,46	31,76	.	325,05
24	38	m	22,8	582	1047,95	151,35	226,47	1274,4	8,38	291,03	25,02	8	324,43
25	74	w	32,42	389	61	734,94	282,13	343,13	9,4	164,04	41,54	13	214,97
26	69	w	35,2	571	1099,41	932,41	324,06	1423,5	6,23	236,83	20,26	22	263,33
27	42	m	24,5	170	56,55	317,34	200,15	256,7	16,16	260,62	45,48	7	322,25
28	44	m	27,38	180	206,21	293,34	137,52	343,73	7,35	228,17	70,63	10	306,15
29	53	w	29,99	216	254,82	301,07	154,35	409,17	9,02	186,11	54,7	13	249,84
30	44	m	30,4	256	139,82	267,39	327,52	467,33	13,75	339,5	55,65	8	408,89
31	35	m	24,45	276	180,93	284,59	238,75	419,68	7,52	123,14	33,62	8	164,27
32	55	m	28,16	406	421,9	2269,86	305,45	727,35	7,66	257,97	16,06	20	281,69
33	50	w	25	149	139,59	332,64	82,24	221,83	14,18	251,47	39,72	4	305,37
34	53	m	47,2	119	17,85	63,44	251,82	269,67	11,35	320,95	73,21	7	405,51
35	68	m	27,7	258	49,01	189,31	155,21	204,22	12,93	237,2	60,99	3	311,12
36	73	m	28,7	575	920,69	866,16	506,82	1427,5	6,73	266,51	75,08	11	348,32
37	57	m	34,01	262	65,39	121,67	320,26	385,64	7,22	128,05	63,17	4	198,43
38	45	m	24,9	450	471,59	431,03	324,86	796,45	4,21	286,78	59,5	6	350,49
39	33	m	24,86	160	156,73	123,2	133,3	290,03	5,88	122,07	58,62	8	186,56
40	56	w	36,6	549	192,18	181,31	125,61	317,79	5,04	251,37	58,84	7	315,25
41	62	m	.	267	53,88	890,29	259,97	313,86	9,58	188,08	43,88	29	241,54
42	55	m	26,93	1090	645,01	322,89	322,98	967,99	28,6	238,64	56,57	4	323,81
43	79	w	22,7	325	380,96	893,56	287,27	668,23	11,62	197,66	68,13	24	277,41

44	43	m	25,66	158	30,94	103,04	141,6	172,54	.	.	.	.	.
45	61	m	24,54	722	1116,3	509,62	500,65	1617	.	.	.	.	.
46	42	m	26,89	353	226,18	66,3	126,44	352,62	.	.	.	.	.
47	77	m	27,8	458	1716,84	246	445,04	2161,9	.	.	.	.	.
48	42	m	38,2	164	119,68	79,26	117,04	236,72	.	.	.	.	.

Tabelle 34: Daten der Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz und Dialysetherapie

Nr.	Alter in J	Geschl.	BMI in kg/m <sup>2</sup>	Plasma- Krea in μmol/l	Plasma- PLP in nmol/l	Plasma-PL in nmol/l	Plasma-PA in nmol/l	Plasma-B <sub>6</sub> in nmol/l	Ery-PMP in nmol/l	Ery-PLP in nmol/l	Ery-PL in nmol/l	Ery-PA in nmol/l	Ery-B <sub>6</sub> in nmol/l
1	71	m	31,5	397	177	1429	6779	1605	39	323	364	1410	727
2	61	m	23,6	553	81	787	11163	868	29	364	447	1231	840
3	60	m	31,5	761	46	1658	1819	1704	9	132	246	425	387
4	40	m	25,6	804	89	2202	7260	2291	20	162	214	540	396
5	64	m	.	690	52	2018	4333	2070	7	65	220	2167	291
6	78	w	26,2	667	97	2251	11574	2348	9	91	507	1402	606
7	60	w	30,5	659	70	1541	10842	1611	9	134	410	1011	554
8	58	m	.	663	75	1523	5654	1598	139	859	1117	771	2115
9	71	w	.	530	145	3665	20206	3810	12	66	283	1756	361
10	53	m	27,6	807	44	1260	82305	1304	15	201	271	24933	487
11	69	m	.	823	155	1449	9848	1605	10	95	297	1078	403
12	45	m	22,4	1126	50	2031	11279	2082	9	223	262	1830	494
13	34	w	18,3	1081	104	3051	3370	3155	38	525	268	876	831
14	64	w	28,7	911	74	2336	83536	2410	19	1187	206	50362	1412
15	60	m	24,9	840	41	2280	3467	2321	10	122	119	577	251
16	60	w	23,6	1114	67	763	8001	830	16	254	299	620	569
17	69	w	20,7	672	134	1755	14233	1889	12	217	432	1794	661
18	58	m	21,3	867	72	5395	9666	5467	72	866	303	1408	1240
19	39	m	24,9	734	38	1379	8714	1417	10	94	335	1940	439
20	61	w	.	644	190	1194	6217	1384	13	138	208	758	359
21	61	m	.	674	68	807	9158	875	8	69	170	1054	247
22	55	m	31,5	1284	106	2439	2352	2545	50	562	488	285	1099
23	40	m	22,2	575	36	1728	1848	1764	73	858	1422	333	2354
24	73	m	26	885	59	2730	6211	2789	10	144	163	925	317
25	78	m	22,9	833	49	1209	26102	1258	38	353	801	1727	1193
26	68	m	23,3	1117	82	452	8650	534	11	103	189	723	303
27	57	w	.	890	144	360	7501	505	22	71	244	767	337
28	48	w	.	955	47	1879	11203	1926	27	147	226	1644	401
29	62	w	23,9	655	138	15	5311	153	123	424	264	815	812
30	69	m	30,8	423	90	320	1332	410	9	59	88	258	156
31	67	m	24,8	828	127	409	1686	536	6	66	172	334	244
32	57	m	16,5	617	28	465	5243	493	10	92	169	1105	271
33	64	m	27,9	1062	97	837	6640	934	13	104	284	966	401
34	41	w	.	563	103	572	5713	675	14	122	314	562	450
35	64	m	29,1	1014	38	859	7785	897	22	186	163	1082	371
36	87	w	22,7	737	276	704	16594	980	13	172	239	4804	424
37	44	m	23	1057	72	987	5372	1059	13	151	100	1018	264
38	82	w	21,6	522	58	728	5743	786	10	75	184	648	270
39	49	w	23,3	1120	111	419	4589	530	24	239	253	412	516
40	54	m	24,6	554	28	288	2718	316	20	78	131	399	229
41	71	m	26,4	826	258	131	80403	390	19	683	243	51497	945
42	65	m	.	706	59	81	5109	141	110	1222	159	782	1491
43	60	w	26,8	751	33	75	6098	108	21	423	340	808	783



44	75	w	.	777	21	363	7438	384	76	558	231	890	865
45	65	m	22	972	45	240	10667	285	18	220	200	1328	437
46	59	w	25,2	546	43	822	4906	865	16	233	169	633	418
47	38	m	36,1	1481	48	2488	8261	2536	22	348	220	1413	590
48	44	m	18,8	724	131	656	2701	787	27	325	311	1021	663
49	71	w	.	416	42	435	6079	477	24	316	558	982	898
50	74	m	25,7	595	28	492	4255	520	10	90	357	775	457
51	56	w	38,8	683	56	1044	3331	1100	10	53	217	839	280
52	45	m	20,7	971	26	1434	11835	1460	9	116	236	1687	362
53	39	m	.	1212	28	645	8252	674	10	151	192	2426	353
54	44	m	28,3	1094	23	1614	5466	1637	11	138	197	1110	346
55	65	w	.	744	22	445	7827	467	9	107	242	1369	358
56	64	w	24,9	908	66	749	7374	815	40	517	774	1436	1332
57	50	m	25,2	1190	27	996	7011	1023	10	263	160	1832	432
58	61	w	.	663	35	590	7868	626	72	960	888	1358	1920
59	43	m	28,7	1171	29	1264	3232	1292	13	227	250	1046	490
60	71	w	24,6	745	27	661	18437	688	19	347	432	4103	798
61	74	w	27,3	666	43	761	6198	804	45	713	739	1727	1498
62	63	w	.	665	82	391	7056	473	11	183	209	926	404
63	70	w	26,1	521	9	794	7432	803	23	250	230	1690	503
64	86	m	23,9	835	28	1386	10634	1414	34	616	559	2159	1209
65	85	m	26,3	661	48	618	6637	665	23	225	269	1464	517
66	72	w	.	650	83	1828	2209	1911	20	223	317	824	560
67	49	m	26,2	733	28	386	4057	414	23	213	172	576	409
68	67	m	.	533	24	777	1269	801	18	191	419	742	628
69	53	m	.	850	158	5158	83411	5316	41	606	329	27126	976
70	62	m	.	766	449	158	6015	607	54	512	1180	723	1746
71	67	m	22,5	798	59	1475	19735	1534	93	652	621	2657	1365
72	57	w	22,4	729	46	249	6793	296	23	144	483	1154	649

Tabelle 35: Daten der Patienten nach Nierentransplantation

Nr.	Alter in J.	Geschl.	BMI	Plasma- Krea in μmol/l	Plasma- PLP in nmol/l	Plasma-PL in nmol/l	Plasma-PA in nmol/l	Plasma-B <sub>6</sub> in nmol/l	Ery-PMP in nmol/l	Ery-PLP in nmol/l	Ery-PL in nmol/l	Ery-PA in nmol/l	Ery-B <sub>6</sub> in nmol/l
1	55	m	24,5	145	252	6	323	258	62	128	25	78	215
2	64	m	18,5	126	133	5	823	138	47	160	15	89	222
3	25	m	20	371	113	18	329	132	55	117	3	86	174
4	55	m	25	163	156	17	231	172	58	104	14	66	175
5	38	m	26	193	46	4	4167	50	35	210	26	380	271
6	43	w	23,5	99	188	8	324	196	65	135	12	65	212
7	35	m	23,2	105	2051	21	452	2072	58	148	11	109	217
8	60	w	27,3	64	54	43	296	97	125	138	2	85	265
9	62	w	20,5	142	190	10	1186	200	94	184	12	136	290
10	67	m	22,5	103	64	7	35	71	107	174	8	87	289
11	54	m	26,8	232	374	20	1024	394	37	111	12	63	160
12	50	m	30,1	142	862	26	614	889	49	130	9	49	187
13	67	m	25	153	160	71	671	231	104	164	9	171	277
14	35	m	22,5	105	32	4	305	37	28	104	16	56	147
15	31	w	17,5	343	601	225	459	826	80	196	5	34	280
16	47	m	28,5	302	312	258	516	569	48	88	4	60	139
17	58	m	22,5	149	632	10	274	643	38	98	12	22	148
18	62	w	26,1	94	24	12	296	36	90	150	14	56	254
19	54	w	24	112	81	74	357	155	46	92	13	40	151
20	57	w	26	112	224	24	189	249	56	164	9	16	228
21	35	m	21,5	160	734	17	471	751	51	119	10	63	180
22	62	m	26,5	130	480	21	402	500	39	100	10	86	150
23	40	m	24	158	113	42	512	155	38	103	12	60	153
24	38	m	25	249	3034	150	349	3184	53	96	2	74	151
25	35	m	26	164	46	37	278	83	86	205	13	47	304
26	47	m	25	161	607	22	358	629	49	116	4	104	169
27	57	m	25,2	126	215	34	428	249	46	132	8	49	186
28	61	m	25,3	91	78	16	290	94	49	116	6	29	171
29	38	m	25,1	93	55	14	208	68	44	146	15	58	205
30	40	m	26	125	245	43	882	288	44	97	7	155	147
31	57	m	29,5	119	281	14	552	295	48	192	10	46	250
32	55	m	24	142	161	2400	1406	2560	50	207	2	168	259
33	61	w	21	171	180	182	154	362	52	116	11	25	179
34	37	m	29	143	485	25	350	510	34	102	11	24	148
35	58	w	24,9	85	1630	121	489	1751	.	.	.	.	.
36	54	w	32	149	103	33	320	136	.	.	.	.	.
37	65	m	.	259	447	278	885	725	.	.	.	.	.
38	36	m	28,5	191	380	51	962	431	.	.	.	.	.



Zeit	PN-01	PN-02	PN-03	PN-04	PN-05	PN-06	PN-07	PN-08	PN-09	PN-10
0		0,0		0	0	0	0	0	0	0
0,5		16		0		46	307	553	486	594
0,75		14		803	187,2	385	379	262	515	548
1		463		1402	69,5	167	261	255	276	217
1,5		167		179	0	0	0	319	165	169
2		69		0	0	0	0	0	0	53
3		0,0		0	0	0	0	0	0	0
4		0,0		0	0	0	0	0	0	0
6		0,0		0	0	0	0	0	0	0
8		0,0		0	0	0	0	0	0	0
10		0,0		0		0	0	0	0	0
24		0,0		0	0	0	0	0	0	0
Zeit	VitB6-01	VitB6-02	VitB6-03	VitB6-04	VitB6-05	VitB6-06	VitB6-07	VitB6-08	VitB6-09	VitB6-10
0	439,6	1385,9	5451,3	1806,9	1240,1	2413,0	2227,1	1459,4	2739,1	1619,9
0,5	397,1	1414,7	5820,9	1985,8	0,0	1305,6	2018,7	2664,6	3086,1	2261,6
0,75	505,4	1633,9	6362,6	2690,3	2212,6	1979,9	2205,6	2730,3	3359,5	2269,3
1	948,6	2561,6	6245,2	3791,4	2049,0	2440,8	1865,3	2644,7	3225,1	1928,4
1,5	1739,8	1384,3	6473,4	2154,4	1578,6	2292,2	1807,9	2969,5	3112,7	1869,4
2	1785,5	1431,7	7697,9	2190,0	1604,4	2165,5	1617,6	2974,3	2839,2	1795,3
3	1901,9	1064,8	6678,6	1948,6	1686,6	2059,0	1702,6	1622,9	3040,3	1786,7
4	1719,2	1468,3	5792,5	1674,7	1361,2	2221,3	1347,4	1770,2	3188,9	1734,8
6	1609,3	1472,6	4381,1	1757,8	1635,8	2313,1	1820,6	2838,2	3433,5	2011,7
8	1607,8	1279,2	5831,8	2226,3	1785,0	2246,4	1660,3	3148,7	3531,3	1957,9
10	1896,2	1240,1	5832,9	1993,0	0,0	2425,5	1614,4	3712,9	3446,7	2449,4
24	1508,7	1163,8	3856,8	1695,5	2583,7	2463,7	1554,3	1080,5	3201,0	2419,0

Tabelle 37: Plasma-Konzentrationen vor und nach Dialyse in nmol/l

Patient-Nr.	Plasma-PLP		Plasma-PL		Plasma-PA		Plasma-B <sub>6</sub>	
	vor	nach	vor	nach	vor	nach	Vor	nach
1	1623	7633	305	297	1404	1032	1928	7930
2	371	2138	585	547	1163	984	956	2685
3	7910	18362	2237	1399	3370	2945	10147	19761
4	1591	8321	545	309	1557	953	2136	8630
5	707	1398	685	292	3743	1712	1392	1690
6	4139	12728	5108	2323	4108	1944	9247	15051
7	2974	8164	535	209	506	304	3509	8373
8	2309	7920	569	203	1253	694	2878	8123
9	3133	7421	4744	2244	2086	956	7877	9665
10	3831	6279	1504	558	932	436	5335	6837
11	4416	5116	1417	503	1624	705	5833	5619
12	3713	8164	1227	859	2083	1088	4940	9023
13	295	651	2275	1209	3921	1790	2570	1860
14	432	1242	3223	1896	611	380	3655	3138
15	2064	7784	1153	451	2679	991	3217	8235
16	107	255	603	213	614	214	710	468
17	5626	9737	2433	1139	2917	1155	8059	10876
18	1131	5476	813	323	1931	872	1944	5799
19	957	3112	1214	924	2146	1071	2171	4036

Tabelle 38: Erythrocyten-Konzentrationen vor und nach Dialyse in nmol/l

Patient-Nr.	Ery-PMP		Ery-PLP		Ery-PL		Ery-PA		Ery-B <sub>6</sub>	
	vor	nach	vor	nach	vor	nach	vor	nach	Vor	nach
1	66	54	47	17,7	248	225	127	71	361	296,7
2	42	50	13	8,3	56	42	167	74	111	100,3
3	75	73	141	64,7	75	39	270	135	291	176,7
4	59	47	38	12,4	22	6	213	128	119	65,4
5	43	45	14	7,5	71	45	337	144	128	97,5
6	51	39	49	23,7	96	57	355	103	196	119,7
7	51	40	60	10,2	23	16	72	20	134	66,2
8	57	42	36	18,5	93	22	380	129	186	82,5
9	70	.	51	.	164	.	314	.	285	.
10	47	31	81	20,3	264	122	0	0	392	173,3
11	31	30	52	9,3	78	7	113	42	161	46,3
12	55	45	107	29	164	147	172	67	326	221
13	110	22	48	37,5	72	53	258	103	230	112,5
14	.	35	.	26,9	.	78	.	0	.	139,9
16	31,8	20	53	14,7	69	29	104	0	153,8	63,7
17	13,8	16	200	74,8	112	93	365	218	325,8	183,8
18	27,2	2	273	26,4	67	65	231	0	367,2	93,4
19	37,5	35	25	27,5	93	13	246	105	155,5	75,5

## **Danksagung**

Für die Erstellung dieser Arbeit habe ich die Hilfe und Unterstützung vieler Personen erfahren, denen ich hiermit danken möchte:

Ich danke meinem Doktorvater Prof. Dr. R. Bitsch für die Überlassung des Themas, die Möglichkeit einer selbständigen Arbeit und die wertvollen Gespräche.

Ich danke Prof. Dr. G. Stein für die Möglichkeit, in den Forschungslabors der Klinik für Innere Medizin zu arbeiten und auf Patientenmaterial zurückzugreifen. Sein Interesse an meiner Arbeit und sein Engagement für die Fertigstellung waren für mich eine große Hilfe.

Ich danke den Mitarbeitern des Instituts für Ernährungswissenschaften und des Forschungszentrums Lobeda für die vielen Jahre der guten Zusammenarbeit, besonders Anja Stein, Annett Schubert, Almut Schrader, Karin Scheibe, Inge Steinert und Susann Hiller. Ihre Freundschaft wird mich auf meinen Wegen begleiten.

Ich danke den vielen Freiwilligen und Patienten, die Proben für meine Forschungen zur Verfügung gestellt haben. Ohne diese Bereitschaft wäre die Arbeit nicht möglich gewesen.

Nicht zuletzt danke ich meiner Familie und meinen Freunden. Sie haben mich durch die Höhen und Tiefen der letzten Jahre begleitet und an meinen Erfolg geglaubt.

**Ehrenwörtliche Erklärung**

Hiermit erkläre ich in Kenntnis der geltenden Promotionsordnung der Biologisch-Pharmazeutischen Fakultät, dass ich die Dissertation selbständig ohne unerlaubte Hilfsmittel angefertigt habe und dass die vorliegende Arbeit weder identisch noch teildentisch mit einer Arbeit ist, die an der Friedrich-Schiller-Universität Jena oder einer anderen Hochschule zur Erlangung eines akademischen Grades oder als Prüfungsleistung vorgelegt worden ist.

Jena, 8. Oktober 2004

## ***CURRICULUM VITAE***

### **Andrea Göbert**

Diplom-Trophologin

Geburtsname Schadewald

Geb. 24. 03. 1975 in Jena

Katharinenstr. 26

07743 Jena

verheiratet mit Kay Göbert

### **Schulbildung**

09/1981-08/1990

Polytechnische Oberschule „Erich Weinert“ in Jena

09/1990-07/1993

Integrierte Gesamtschule „Grete Unrein“ in Jena

Abschluß mit Abitur

### **Hochschulbildung**

09/1993-04/1998

Studium an der Friedrich-Schiller-Universität Jena

Fach: Ernährungswissenschaften

Diplomarbeit: Untersuchungen zum Biotinstatus beim

Menschen sowie Bestimmung der Biotinidase-

Aktivität

Abschluß: Diplom-Trophologin

### **Berufstätigkeit**

09/1998-03/2003

Wissenschaftliche Mitarbeiterin der Friedrich-Schiller-Universität Jena am Lehrstuhl für Humanernährung

04/2003-06/2003

Promotionsabschlusstipendium der Friedrich-Schiller-Universität Jena